

**Helikale Tomotherapie – Dosimetrische und
laborchemische Analyse der
Optimierungsmöglichkeiten bei
Ganzkörperbestrahlungen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Jonathan Baumert

aus Kassel

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Eleni Gkika
2. Gutachterin: PD Dr. Ramona Dolscheid-Pommerich

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.12.2024

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Für meine Frau

Deine Liebe und Unterstützung ist meine größte Motivation

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	9
1.1	Relevante Krankheitsbilder	9
1.1.1	Akute myeloische Leukämie	9
1.1.2	Akute lymphatische Leukämie	10
1.2	Rolle der Ganzkörperbestrahlung	11
1.3	Die helikale Tomotherapie	12
1.3.1	Möglichkeiten und Limitierungen der helikalen Tomotherapie	13
1.4	Zielsetzungen	14
2.	Material und Methoden	16
2.1	Patientenkollektiv	16
2.1.1	Patientenkollektiv zur Analyse des Übergangsvolumen	17
2.1.2	Patientenkollektiv zur Analyse der Lungenschonung und Rippenabdeckung	18
2.1.3	Patientenkollektiv zur Analyse von Leber, Milz und Nieren	18
2.2	Allgemeine Bestrahlungsplanung	18
2.2.1	Bestrahlungsplanung des Übergangsvolumens	20
2.2.2	Bestrahlungsplanung der Lunge und Rippen	23
2.2.3	Bestrahlungsplanung der Leber, Milz und Nieren als Risikoorgane	26
2.3	Durchführung der Bestrahlungstherapie	26
2.4	Zu berücksichtigende Parameter	27
2.5	Statistik	28
2.6	Ethik	29
3.	Ergebnisse	30
4.	Diskussion	44
4.1	Statischer Bestrahlungsmodus vs. helikaler Bestrahlungsmodus	45
4.2	Dosimetrische Auswertung der praktischen Durchführbarkeit der Lungenschonung	47
4.3	Dosimetrische Analyse der Bestrahlungsqualität von Leber, Nieren und Milz	50
4.4	Laborparameter und deren Verlauf im Folgezeitraum	52
5.	Zusammenfassung	54

6.	Abbildungsverzeichnis	56
7.	Tabellenverzeichnis	58
8.	Literaturverzeichnis	59
9.	Danksagung	66

Abkürzungsverzeichnis

ALCL	anaplastisch-großzelliges Lymphom (engl. anaplastic large cell lymphoma)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANOVA	Varianzanalyse (engl. analysis of variance)
CML	chronische myeloische Leukämie
CR	kompletten Remission (engl. complete remission)
DLBCL	diffus großzellige B-Zell-Lymphom (engl. diffuse large b-cell lymphoma)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GvHD	Graft versus Host Disease
Gy	Gray (Einheit für pro Masse absorbierte Energie)
HI	Homogenitätsindex
HT	helikale Tomotherapie
IMRT	intensitätsmodulierte Bestrahlungstherapie (engl. intensity-modulated radiation therapy)
KIS	Krankenhausinformationssystem
MDRD4	Formel zur GFR-Berechnung (engl. modified diet in renal disease 4)
MDS	myelodysplastisches Syndrom

MPAL	akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (engl. mixed phenotype acute leukemia)
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation)
TMI	Gesamtknochenmarksbestrahlung (engl. total marrow irradiation)
ZV	Zielvolumen

1. Einleitung

1.1 Relevante Krankheitsbilder

Die akute myeloische Leukämie (AML) und die akute lymphatische Leukämie (ALL) stellen die häufigsten Krankheitsbilder dar, bei denen im Verlauf eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) im Zuge einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) durchgeführt werden. Diese sollen nachfolgend näher definiert werden.

1.1.1 Akute myeloische Leukämie

Die AML ist eine Neoplasie der hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen mit variabler myeloopoetischer Differenzierung.

Die AML führte, vor der Verfügbarkeit einer wirksamen Therapie, ein Jahr nach Beginn der Symptomatik zum Tod des Patienten (Southam et al. 1951). Zugrundeliegend ist die übermäßige Proliferation von Vorläuferzellen der myeloischen Zellreihe im Knochenmark. Diese sind durch ihre fehlerhafte Ausdifferenzierung und meist durch die immunphänotypischen Charakteristika des proliferativen Progenitorpools definiert (CD34+/CD38+) (Herrmann et al. 2020). Grundlage für die meisten Symptome der AML (Infektionen, Sepsis, Thrombozytopenie, Dyspnoe und Leistungsabfall) ist die Verdrängung der regulären myeloischen Zellreihe durch die stark proliferierenden malignen Zellen. Dies führt zu Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie.

Die beschriebenen Symptome sind zu Beginn meist unspezifisch, im Sinne einer B-Symptomatik, sowie einer erhöhten Infektanfälligkeit und einer erhöhten Blutungsneigung. Eine vermehrte Blutungsneigung ist aber auch durch eine disseminierte intravasale Gerinnung und Hyperfibrinolyse möglich (Martí-Carvajal, Anand, und Solà 2015). Bei Betrachtung der Laborparameter sind bei etwa 60% der Pat. eine Leukozytose und, unabhängig von der Leukozytenzahl, Blasten zu finden.

Die initiale kurative Therapie der AML ist die Induktionstherapie zur Erlangung der kompletten Remission (engl. complete remission, CR) und die Postremissionstherapie zur Erhaltung der CR. Die Chance für das Erreichen einer CR nach intensiver

Induktionstherapie wird vor allem durch den genetischen Hintergrund der AML und weniger durch das Alter der Patienten bestimmt (Schlenk und Döhner 2013).

Bei Patienten, deren Allgemeinzustand nicht signifikant beeinträchtigt ist, die ein Rezidiv erleiden und dieses ebenfalls kurativ behandelt werden soll, ist die allogene SZT, unter Einbezug einer TBI, weiterhin das einzige Verfahren mit der Möglichkeit einer Langzeitremission.

1.1.2 Akute lymphatische Leukämie

Die ALL ist charakterisiert durch maligne Hyperproliferation und Akkumulation unreifer Zellen der lymphatischen Zellreihe der Hämatopoese (Gökbuget 2011). Dies kann bis zu Zytopenien aller drei Zellreihen durch Verdrängung dieser im Knochenmark führen (Thrombozytopenie, Granulozytopenie und Anämie).

Den Grundstein der Therapie stellt bei allen Patienten die an ALL leiden die Vorphasetherapie mittels Dexamethason und Cyclophosphamid dar (Inaba und Pui 2010). Dies dient vor allem der Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms. Auch bei Patienten mit Leukozytose reicht die Vorphasetherapie im Allgemeinen für eine schonende Zellreduktion aus (Cerrano et al. 2023). Diese beläuft sich in der Regel auf 5 Tage, in denen die nötige intensive Diagnostik erfolgt.

Standardmedikamente für die eigentliche Induktionstherapie sind Vincristin und Dexamethason in Kombination mit einem Anthrazyklin-Derivat (Gökbuget 2011). Zusätzlich wird Asparaginase in der Induktionstherapie eingesetzt (Emadi, Zokaee, und Sausville 2014).

Die Durchführung einer intensiven Konsolidationstherapie ist Standard in der Therapie der ALL (Hussein et al. 1989). Für die Konsolidationstherapie existieren unterschiedliche Ansätze und die Wirksamkeit der jeweiligen Herangehensweisen ist kaum einzeln nachweisbar.

Eine Remissionsbeurteilung sollte stets an die Konsolidierungstherapie angeschlossen werden. Bei Jugendlichen bereits nach der ersten und bei Erwachsenen nach der zweiten Konsolidation. Die allogene SZT ist bei der ALL ein wesentlicher Bestandteil der Postremissionstherapie. Peters et al. 2021 zeigten, dass eine TBI-basierte Konditionierung für Kinder mit ALL einer alleinigen Chemotherapie-basierten

Konditionierung überlegen war. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam eine Metanalyse für erwachsene Patienten (Khimani et al. 2021).

1.2 Rolle der Ganzkörperbestrahlung

Die TBI ist heutzutage ein essenzieller Bestandteil der allogenen Knochenmarkstransplantationstherapie. Hierbei nimmt sie nicht nur eine zentrale Rolle der myeloablativen Therapie ein, sondern stellt sie auch ein potentes Mittel zur Eradikation residueller maligner Zellen in Kombination mit der Chemotherapie dar (Sabloff et al. 2021; Wong et al. 2018). Hierzu wird der gesamte Körper mittels ionisierender Strahlung behandelt, um die obigen gewünschten Effekte zu erzielen. Dazu stehen einem unterschiedlichsten Methoden zur Verfügung, wie zum Beispiel die in unserem Institut verwendete helikale Tomotherapie (HT) oder auch ein statischer Bestrahlungsmodus, um lediglich eine Auswahl zu nennen.

Ionisierende Strahlung interagiert auf biochemischer Ebene zufällig mit allen Bestandteilen von Zellen. Die Interaktion mit der Desoxyribonukleinsäure (DNS) ist jedoch die, die für den Zelluntergang im Zusammenhang mit Bestrahlung verantwortlich ist (Dizdaroglu 1992). Die wichtigste Veränderung, die von ionisierender Strahlung an der DNS hervorgerufen wird, sind die Einzel- und Doppelstrangbrüche. Dabei wird die Reproduktionsfähigkeit der Zelle maßgeblich beeinträchtigt. Bestrahlung mit ionisierender Wirkung kann grundsätzlich auf verschiedene Arten zum Zelltod, sowohl von gesunden als auch malignen Zellen, führen. Dies kann unter anderem, durch die oben genannten Mechanismen, zu irreversible Schäden an der DNS und innerhalb weniger Stunden nach Bestrahlung zum Zelltod führen (American cancer society 2003; Little 1968). P53 spielt hierbei eine zentrale Rolle. Das p53-Protein kann über sein C-terminales Ende direkt an geschädigte DNS-Stränge binden und somit als Detektor für DNS-Schäden wirken. Im Zuge dessen akkumuliert p53 im Nukleus (Kastan et al. 1992; Lammering et al. 2001). Dies führt wiederum über Mediatoren wie Casp9/3 zur Apoptose oder CDK4/6 zum G1-Arrest (Hernández Borrero und El-Deiry 2021; Schuler und Green 2001). Es ist nicht außer Acht zu lassen, dass diese Effekte nicht nur maligne Zellen betreffen, sondern auch auf nicht erkrankte Zellen wirken.

Die Hyperproliferation von Tumorzellen, zum Beispiel bei Erkrankungen wie der AML oder ALL, gegenüber nicht malignen Zellen der gleichen Zellreihe bieten einen besonderen Ansatzpunkt für eine Therapie mittels Bestrahlung (Schnerch et al. 2012). Durch die DNS-Einzel- und Doppelstrangbrüche gehen die Tumorzellen bei erhöhter Proliferationsrate im höheren Maße, im Vergleich zu nicht erkrankten Zellreihen des Knochenmarks, unter. Hieraus ergibt sich eine der größten Herausforderungen der Bestrahlung: Es gilt die optimale Dosis zu finden, bei der die toxischen Effekte der Bestrahlung auf das gesunde Gewebe so gering wie möglich zu halten sind, während man möglichst alle, nach der Chemotherapie residualen Tumorzellen zerstört und gleichzeitig das Knochenmark optimal auf die hämatopoetische SZT vorbereitet. Zudem ist ein übermäßiger Zelltod in Risikoorganen, wie zum Beispiel der Leber, den Nieren, der Milz oder den Lungen möglichst gering zu halten.

1.3 Die helikale Tomotherapie

Bei der HT handelt es sich um eine Methode zur Durchführung der Bestrahlung, in unserem Fall der TBI. Hierzu liegt der Patient auf einer auf ihn angepassten Vakuummatratze und erhält eine ebenfalls auf ihn angepasste Fixierungsmaske für den Kopf, auf dem Behandlungstisch. Dieser fährt mit einem maximalen Vorschub von 135 cm durch die Öffnung (engl.: Gantry) der Bestrahlungseinheit. In dieser Gantry befindet sich eine Bestrahlungseinheit, welche während der Bestrahlungstherapie um den Patienten rotiert. Zusätzlich besteht die Möglichkeit die Bestrahlungseinheit mittels Blenden, dem sogenannten „multileaf collimator“, sektional zu öffnen oder zu schließen. Des Weiteren kann die Dosis der Bestrahlung an der Strahlungsquelle selbst an die verschriebene Dosis angepasst werden. Durch den Vorschub des Tisches durch die Gantry und die Rotation der Bestrahlungseinheit um den Patienten entsteht ein helikales Bestrahlungsmuster. Durch Planungs-Computertomographien und 3D-Planungssoftware kann nun eine intensitätsmodulierte Bestrahlungstherapie (engl.: intensity-modulated radiation therapy (IMRT)) mit Schonung der Risikoorgane und optimierter Dosierung auf gewünschte Zielvolumina durchgeführt werden.

1.3.1 Möglichkeiten und Limitierungen der helikalen Tomotherapie

Die konventionelle TBI sieht sich vielen Herausforderungen gegenübergestellt. Dabei können Nebenwirkungen, wie die akute Strahlenkrankheit nach Bestrahlung und erhöhter Sterberaten nach Bestrahlung, sowie erhöhte toxische Langzeiteffekte auf Risikoorgane begünstigt werden (Sabloff et al. 2021).

Die HT bietet durch ihre rotierende Gantry mit adjustierbarer Öffnung der Bestrahlungseinheit mehrere Vorteile, die wichtige Grundsätze der Bestrahlung, wie zum Beispiel Dosishomogenität, Präzision, Reproduzierbarkeit und Schonung von Risikoorganen positiv beeinflussen können (Quast 2006). Durch diese verbesserten Steuerungsmöglichkeiten können die negativen Aspekte der konventionellen TBI potenziell reduziert werden. Diese gilt es sorgfältig zu evaluieren und mit Evidenz zu validieren.

Auf Grund von zusätzlichen Steuerungsmöglichkeiten können zum Beispiel schlecht steuerbare Elemente, wie Lungenblocks zur Schonung der Lungen als Risikoorgan, qualitativ angehoben werden und die Bestrahlung der Zielvolumina (ZV), im Fall der Lungenblocks, verbessert werden (Wilhelm-Buchstab et al. 2020).

Neben diesen neuen Möglichkeiten der HT gegenüber der konventionellen Bestrahlung zeigt diese auch neue Limitationen auf, deren Einfluss auf den Therapieerfolg es zu evaluieren und zu minimieren gilt.

Eine dieser Limitationen ist die begrenzte Behandlungslänge von 135 cm. Hieraus resultiert, dass Patienten, die über 135 cm groß sind, zur Planung zwei CT-Untersuchungen, sowie zwei Bestrahlungspläne benötigen. Diese müssen anschließend aneinander ausgerichtet werden und die Dosis aufeinander abgestimmt werden. Dies stellt eine mögliche Quelle für deutliche Über- oder Unterdosierung dar. Sresty et al. 2021 zeigten, dass eine helikale Bestrahlung des Übergangsbereichs (typischerweise am Oberschenkel) mittels helikalem Bestrahlungsmodus suffiziente Ergebnisse erzielt. Eine Schwäche dieser Herangehensweise ist jedoch die geringe Robustheit gegenüber lateralen Bewegungen des Patienten, sodass das geplante Zielvolumen der Bestrahlung außerhalb des Körpers des Patienten erbracht wird.

1.4 Zielsetzungen

Die vorliegende retrospektive Analyse hat das Ziel, die verbesserten Möglichkeiten, die die HT bei TBI bietet, qualitativ in Bezug auf Risikoorgane und die daraus folgenden Therapiekonsequenzen zu evaluieren und eine optimale Bestrahlungsqualität zu sichern. Zudem besteht das Ziel die Limitation durch die maximale Bestrahlungslänge von 135 cm in der Robustheit zu steigern, ohne Verluste der Bestrahlungsqualität zu generieren. Hierzu wird bzgl. der Hypothese postuliert, dass eine Vier-Felder-Box als Alternative zur helikalen Bestrahlungsplanung bezüglich der Robustheit und der Bestrahlungsqualität am Übergangsvolumen gleichwertige oder bessere Ergebnisse liefern kann.

Hierzu werden retrospektiv alle zur Verfügung stehenden Bestrahlungsdaten der Patienten genutzt, die im Zeitraum von 2012 bis einschließlich Januar 2021 eine TBI in Vorbereitung auf eine allogene SZT an unserem Institut erhalten haben.

Zur Elevation der Robustheit gegenüber lateralen Verschiebungen eines Patienten während der Bestrahlung, bzw. bei Rotation zwischen Erbringung der zwei Bestrahlungspläne wird eine statische Herangehensweise (4-Felder-Box) zur Bestrahlung der Übergangszone hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit, ihrer Bestrahlungsqualität und -homogenität evaluiert und mit dem helikalen Bestrahlungsmodi verglichen.

Ferner wird die Schonung der Lunge als Risikoorgan, bei gleichzeitiger Beibehaltung der verschriebenen Dosis für die Rippen, in praktischer Anwendung auf Durchführbarkeit, Dosisqualität und -homogenität statistisch aufgearbeitet. Es wird für die Hypothese somit angenommen und in der vorliegenden Arbeit überprüft, dass die helikale Tomotherapie, bezüglich der oben genannten Qualitätsmerkmale, die Strahlenbelastung der Lungen reduzieren kann, ohne die geplante Dosis auf die Rippen signifikant zu reduzieren.

Weitere Risikoorgane (Leber, Nieren und Milz) werden auf Durchführbarkeit der Dosisanpassung, gemäß den gewebsspezifischen Risikofaktoren, analysiert. Hierzu wird ebenfalls die Dosisqualität und -homogenität evaluiert. Zusätzlich werden geeignete Parameter, wie Graft versus Host Disease (GvHD), Leukozyten, Neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Kreatinin und GRF, genutzt, um über einen Folgezeitraum von 50 Tagen nach Bestrahlung den Effekt der angepassten Bestrahlung und somit auch die Qualität der intensitätsmodulierten helikalen Tomotherapie mittels Hi-ART II[®], auf die oben genannten Risikoorgane, zu evaluieren. Als Hypothese kann somit

angenommen werden, dass die helikale Tomotherapie ohne den gewünschten Effekt der Bestrahlung zu vermindern in der Lage ist Risikoorgane (Leber, Nieren und Milz) zu schonen. Es erfolgt also kein Anstieg negativer Risiken (GvHD) bei homogener und reduzierter Bestrahlung der Risikoorgane.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst alle Patienten, welche im Zeitraum von 2012 bis 2020, sowie zwei weitere, die ihre TBI Januar 2021 an unserem Institut mittels HT am Hi-ART II[®] erhalten haben. Dies umfasst 74 Patienten.

Die Analyse der Daten erfolgte retrospektiv. Um die statistische Aussagekraft weitmöglichst zu optimieren, wurden zu den jeweiligen Teilhypothesen alle Patienten aus dem Patientenkollektiv eingeschlossen, bei denen kein Ausschlusskriterium vorlag. Hieraus resultieren drei unterschiedlich große Patientengruppen für die jeweiligen Teilhypothesen. Die expliziten Ausschlusskriterien und die daraus resultierenden Teilgruppen werden in den jeweiligen Abschnitten genauer definiert.

Ferner ist zu erwähnen, dass 2016 eine Umstellung der Planungssoftware in unserem Institut erfolgte. Auf Grund von teilweisen Inkompatibilitäten der archivierten Daten von 2012 bis 2016 mit dem aktuellen Planungstool konnten einige wenige Patienten nicht in die Auswertung miteingeschlossen werden.

Tab. 1: Patientencharakteristika aller Patienten, die in unserem Institut TBI erhalten haben.

Anzahl		74
Geschlecht	Männlich	41
	Weiblich	33
Jahre		13-72
Diagnose	ALL	31
	Mastzell Leukämie	1
	MPAL	2
	Idiopathische Myelofibrose	1
	DLBCL	2
	AML	29
	CML	2
	MDS	4
	ALCL	2
Dosis (Gy)	2	18
	4	14
	8	21
	12	21

2.1.1 Patientenkollektiv zur Analyse des Übergangsvolumen

Insgesamt wurden 19 Patienten berücksichtigt. Patienten deren Körperlänge unter 135 cm betrug und Patienten deren Daten auf Grund von Softwareinkompatibilitäten zwischen aktueller Software und archivierten Daten nicht verglichen werden konnten, wurden ausgeschlossen. 10 Patienten (53 %) erhielten eine statische Bestrahlung der Übergangsregion, während 9 Patienten (47 %) die Bestrahlung mittels helikalem Ansatz erhielten. Innerhalb der statischen Gruppe befanden sich 2 Patienten (22 %), die mittels einer verschriebenen Dosis von 2 Gray (Gy), 3 (33 %) die 4 Gy, 2 (22 %) 8 Gy und 2 (22 %) die 12 Gy bestrahlt wurden. In der Gruppe, die einem helikalen Bestrahlungsmodus unterlag, befanden sich 2 Patienten (20 %), die 2 Gy, 5 (50 %) die 8 Gy und 3 (30 %) die 12 Gy zur Therapie erhalten haben. Insgesamt befanden sich unter den nicht ausgeschlossenen Patienten 9 (47 %) mit einer AML, 8 (42 %) mit einer ALL und 2 (11 %) mit anderen Diagnosen.

2.1.2 Patientenkollektiv zur Analyse der Lungenschonung und Rippenabdeckung

Es wurden 35 Patienten analysiert. Bei diesen wurde die, im weiteren Verlauf erläuterte, untersuchte Methode zur Reduktion der Bestrahlung der Lunge angewendet. Patienten, die eine Bestrahlungsdosis von 2 Gy erhielten, wurden ohne Schonung des Lungengewebes geplant, da diese Dosis keinen signifikanten toxischen Effekt auf das Lungengewebe ausübt. Unter den inkludierten Patienten befanden sich 18 (51 %) Frauen und 17 (49 %) Männer. Diese Unterscheidung wurde aus möglicher Relevanz der Mamma, im Sinne von zusätzlich zu berücksichtigendem Gewebe durchgeführt. 15 Patienten (43 %) erhielten 12 Gy, 15 (43 %) 8 Gy und lediglich 5 (14 %) Patienten wurden mit 4 Gy bestrahlt.

2.1.3 Patientenkollektiv zur Analyse von Leber, Milz und Nieren

Zur Kontrolle der Qualität der Dosisabdeckung von Risikoorganen bei HT wurden aus dem ursprünglichen Patientenkollektiv 46 eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Laborwerte nicht über den zuvor festgelegten Untersuchungszeitraum von 50 Tagen hinaus ausreichend eruiert wurden. Dazu zählen solche, bei denen zu viele Laborparameter fehlen (> 10). Patienten, die während dieses Zeitraums verstarben und deren vorhandene Laborparameter bis zu diesem Zeitraum den zuvor beschriebenen Kriterien entsprachen, wurden in der Auswertung berücksichtigt. In diesem Patientenkollektiv befanden sich 21 (46 %) Männer und 25 (54 %) Frauen. 19 (41 %) der Patienten mit der Diagnose einer ALL, 16 (35 %) mit einer AML. Den übrigen 11 (24 %) Patienten wurden Diagnosen der weniger häufig vertretenen oben genannten Diagnosen gestellt.

2.2 Allgemeine Bestrahlungsplanung

Die, in dieser Studie erhobenen Daten, wurden am Hi-ART II[®] Tomotherapie generiert. Dabei handelt es sich um ein Bestrahlungsgerät, dass mittels eines 6 MV „Single Photon Energy“ ionisierende Strahlung intensitätsmoduliert über eine Ringgantry auf einen Patienten abgibt, der auf einem Tisch durch diese Gantry gefahren wird. Zur weiteren Feinjustierung können 64 einzelne Abschnitte des multileaf collimators wahlweise

geöffnet oder geschlossen werden. Hi-ART II[®] Tomotherapie ist auf einen maximalen Tischvorschub von 135 cm limitiert. Auf Grund dessen ist es notwendig zwei Planungs-CT-Scans für alle Patienten zu generieren, die eine TBI erhalten sollen und deren Körperlänge 135 cm überschreitet.

Um eine Veränderung der Position des Patienten zwischen CT-Untersuchungen und Bestrahlung zu minimieren, wird diese mit einer auf den Patienten angepassten Kopffixierungsmaske durchgeführt. Hierdurch wird eine erleichterte Reproduzierbarkeit der Positionierung des Patienten erzeugt. Des Weiteren wird eine Vacuummatratze an den Patienten angelegt und angepasst. Somit kann eine grobe Dislokation des Körpers zwischen CT-Untersuchungen und der Bestrahlung verhindert werden.

Wie zuvor erwähnt müssen zwei Planungs-CTs durchgeführt werden. Das kraniale CT wird in kraneo-kaudaler Ausrichtung akquiriert und beträgt eine Gesamtausdehnung über die maximale Länge von 135 cm. Das kaudale CT wird in kaudo-kranialer Ausrichtung akquiriert und enthält möglichst eine 10 cm messende Überschneidungszone mit dem zuvor gefahrenen kranialen CT. Die Schichtdicke der CT-Untersuchungen beträgt 5 mm. Im Anschluss werden die erstellten Planungs-CT zueinander ausgerichtet. Um die Überlappungszone so genau wie möglich auszurichten, wird vor den Planungs-CTs eine röntgendichte Markierung auf den Oberschenkeln platziert (hier befindet sich in aller Regel die Überschneidung, nur bei besonders großen oder kleinen Patienten kann eine vorherige Messung zur abweichenden Platzierung der Markierung durchgeführt werden). Mit dieser und weiteren abgrenzbaren Strukturen, wie zum Beispiel das Femur, können die CTs optimal aneinander ausgerichtet werden. Hierzu und zur Planung der Bestrahlung wurde das Eclipse treatment planning system (Varian Medical System, Palo Alto, CA) genutzt.

Nach diesem Arbeitsschritt werden nun die Bestrahlungspläne für die jeweiligen Planungs-CTs generiert. Hierzu wird zuerst der gesamte Körper als Zielvolumen definiert und im Anschluss die Risikoorgane mittels dem oben genannten Planungstool eingezeichnet und abgegrenzt. Dies kann auf verschiedene Herangehensweisen erreicht werden. Beispielsweise können die Organe händisch oder über Hounsfield Units begrenzt werden und die einzelnen Schichten des CT miteinander verbunden werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin vorgefertigte Vorlagen der einzelnen Risikoorgane über die Planungs-CTs anzulegen. Nachjustierungen sind jederzeit in allen Beispielen möglich, um

die optimale Abdeckung und Anforderungen laut internationalen Standards zu erreichen (Hodapp 2012). In der vorliegenden Arbeit geschehen die Abgrenzung und Einzeichnung der Risikoorgane für die Linsen, das Herz/Mediastinum, die Lungen/Rippen, Leber, Milz und Nieren.

Abhängig vom einzelnen Patienten, deren Erkrankung und der zeitgleich laufenden medikamentösen Behandlung, wird eine Bestrahlungsdosis zwischen einer singulären Bestrahlung mittels 2 Gy, bis zu einer fraktionierten Bestrahlung von 12 Gy (6 x 2 Gy), gewählt. Eine Ganzkörperbestrahlung über 12 Gy hinaus kann zwar die Effektivität der Bestrahlung maximieren, führt aber zu einer deutlich erhöhten Toxizität, verbunden mit signifikant erhöhten Nebenwirkungen (Bieri et al. 2001; Clift et al. 1998). Der Bestrahlungsplan wird, unter Berücksichtigung von im Institut standardisierten Werten, bezüglich des Pitch von 0,390 einer Feldbreite von 2,5 cm, sowie eines Modulationsfaktors von 2,7 vom Eclipse treatment planning system berechnet und zur Vermeidung von Unter- oder Überdosierungen im Anschluss adjustiert.

2.2.1 Bestrahlungsplanung des Übergangsvolumens

Zur Analyse der Übergangszone vom kranialen bzw. kaudalen Planungs-CT wurde in dieser, für alle in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten, ein Zielbereich von 10 cm abgegrenzt (5 cm oberhalb der röntgendichten Markierung und 5 cm unterhalb). Dieser wurde in jeweils 10 x 1 cm große Zielvolumina (ZV) aufgebrochen. ZV₁ – ZV₅ sind von kranial nach kaudal im Oberkörperbestrahlungsplan angeordnet, während ZV₆ – ZV₁₀ im kaudalen Bestrahlungsplan angeordnet sind. ZV₅ und ZV₆ sind unmittelbar aneinander angrenzend, jedoch nicht überlappend (Abb. 1).

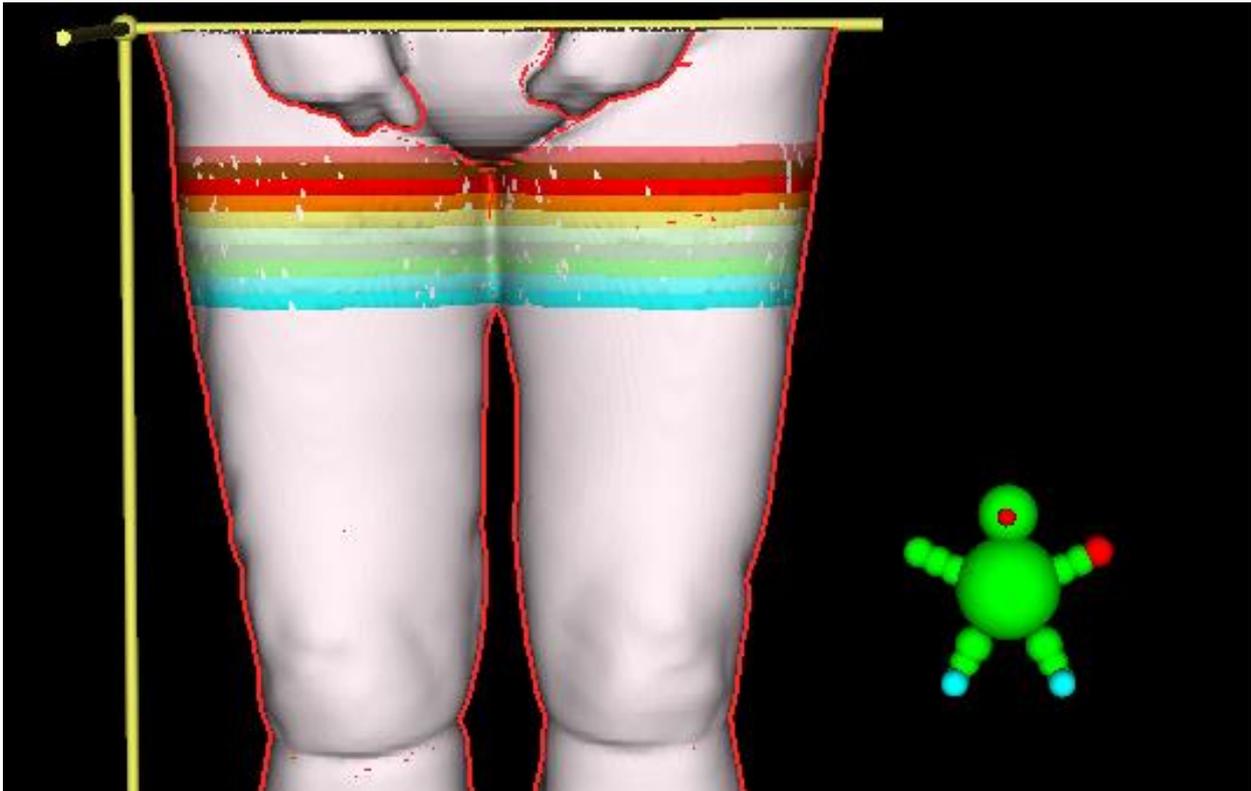


Abb. 1: Übergangsvolumen mit Markierung der einzelnen ZV₁₋₁₀. Nummerierung proximal mit ZV₁ beginnend (hellbraun) nach distal ZV₁₀ (türkis) (Köksal, Baumert, Schoroth, Müdder, et al. 2022).

Bei der Bestrahlungsplanung wurden ZV₄₋₇ lediglich mit 50% der verschriebenen Dosis berücksichtigt, da diese, auf Grund der zugrunde liegenden physikalischen Gesetze, vom jeweils anderen Bestrahlungsplan mit bestrahlt werden. Abweichend vom Bestrahlungsplan des restlichen Planungszielvolumen (PTV) wurde hier eine Feldbreite von 5 cm, ein Pitch von 4 und ein Modulationsfaktor von 1,6 beim statischen bzw. 2 beim helikalen Bestrahlungsmodus gewählt, um die Bestrahlungsdauer zu reduzieren und das Übergangsvolumen, sowohl des kranialen als auch des kaudalen Bestrahlungsplans mit jeweils 5 cm mit möglichst geringer Einflussnahme der restlichen Bestrahlung zu therapieren und analysieren zu können.

Beim statischen Bestrahlungsmodus wurden die Patienten aus vier, das gesamte Planungszielvolumen umfassenden, Winkeln bestrahlt. Zudem wurden hier fünf zusätzliche Abschnitte des multileaf collimators geöffnet (Abb. 2). Dies diente zur Abdeckung des gesamten Planungszielvolumens im Falle, dass der Patient sich aus dem

geplanten Bereich herausbewegt. Eine über diese Maße hinausgehende Bewegung des Patienten ist auf Grund der Positionierung auf der Vakuummatratze unwahrscheinlich. Die Dosisleistung der fünf zusätzlich geöffneten Abschnitte wird aus dem Durchschnitt der Dosisleistung der drei äußersten das Planungszielvolumen treffenden Abschnitten berechnet. Dies ist notwendig, da das Planungstool nicht in der Lage ist eine Dosis außerhalb des Planungszielvolumens zu berechnen. Diese Herangehensweise ist beim helikalen Bestrahlungsmodus nicht reproduzierbar. Außer den oben genannten Unterschieden zur übrigen Bestrahlungsplanung weist der helikale Bestrahlungsmodus für das Übergangsvolumen keine Veränderungen auf. Beim helikalen Bestrahlungsmodus wird die Bestrahlung gemäß den allgemeinen Grundsätzen der HT durchgeführt, wie in Abb. 3 skizziert.

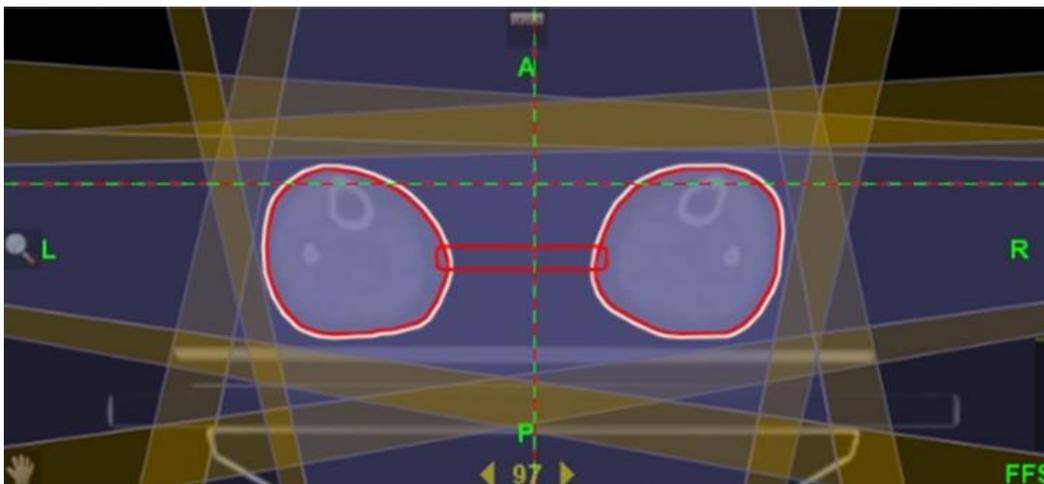


Abb. 2: Simulation eines statischen Bestrahlungsplans des Übergangs. Hellblau: Bestrahlungsfelder; Gelb: Bereich der durch Overbeaming mit geringerer Dosis bestrahlt wird; Rot: Planungszielvolumen (Köksal et al. 2022).

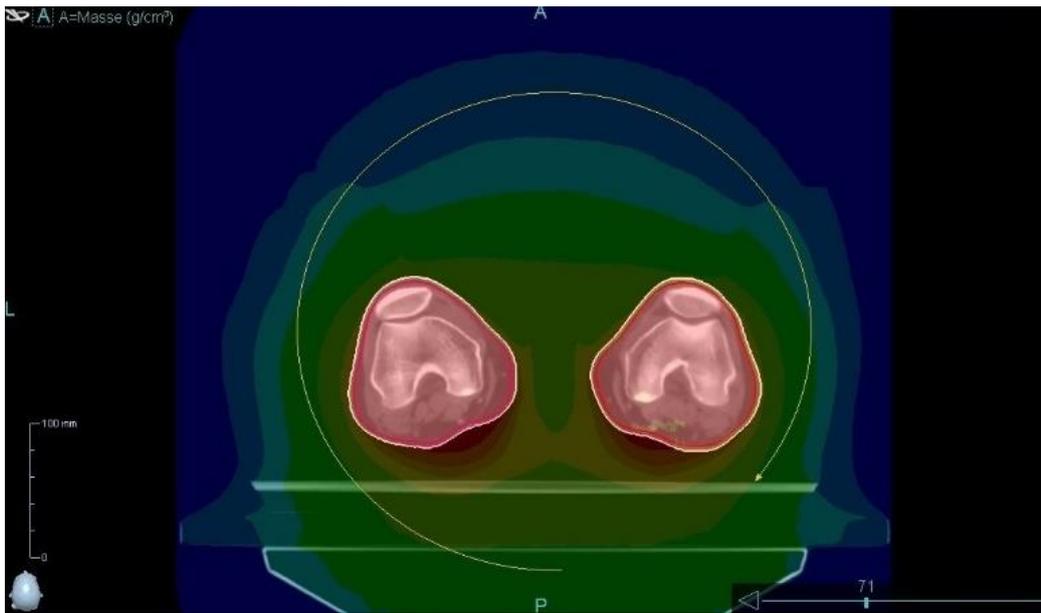


Abb. 3: Simulation eines helikalen Bestrahlungsplans. Pfeil: Gantryrotation; Dosisgradient von blau (geringe Dosis) bis rot (hohe Dosis) (Köksal, Baumert, Schoroth, Müdder, et al. 2022).

2.2.2 Bestrahlungsplanung der Lunge und Rippen

Zur genaueren retrospektiven Analyse der optimalen und homogenen Bestrahlung der Rippen, bei gleichzeitiger Schonung der Lungen als Risikoorgan, wurden die Bestrahlungspläne der untersuchten Patienten zuerst mittels einer standardisierten Vorlage zur Konturierung der Lungen eingezeichnet (Abb. 4). Diese Vorlage umfasst das Lungengewebe bis 1 cm medial der Rippeninnenseite. Für eine weiterhin verbesserte Auswertung wurde diese Konturierung individuell für jeden Patienten im Nachhinein erneut angepasst. Die Rippen wurden konturiert, indem die Außenseite vom zuvor eingezeichneten Lungenvolumen als innere Grenze gesetzt wurde und die äußere Grenze manuell für jeden Patienten einzeln ergänzt wurde.

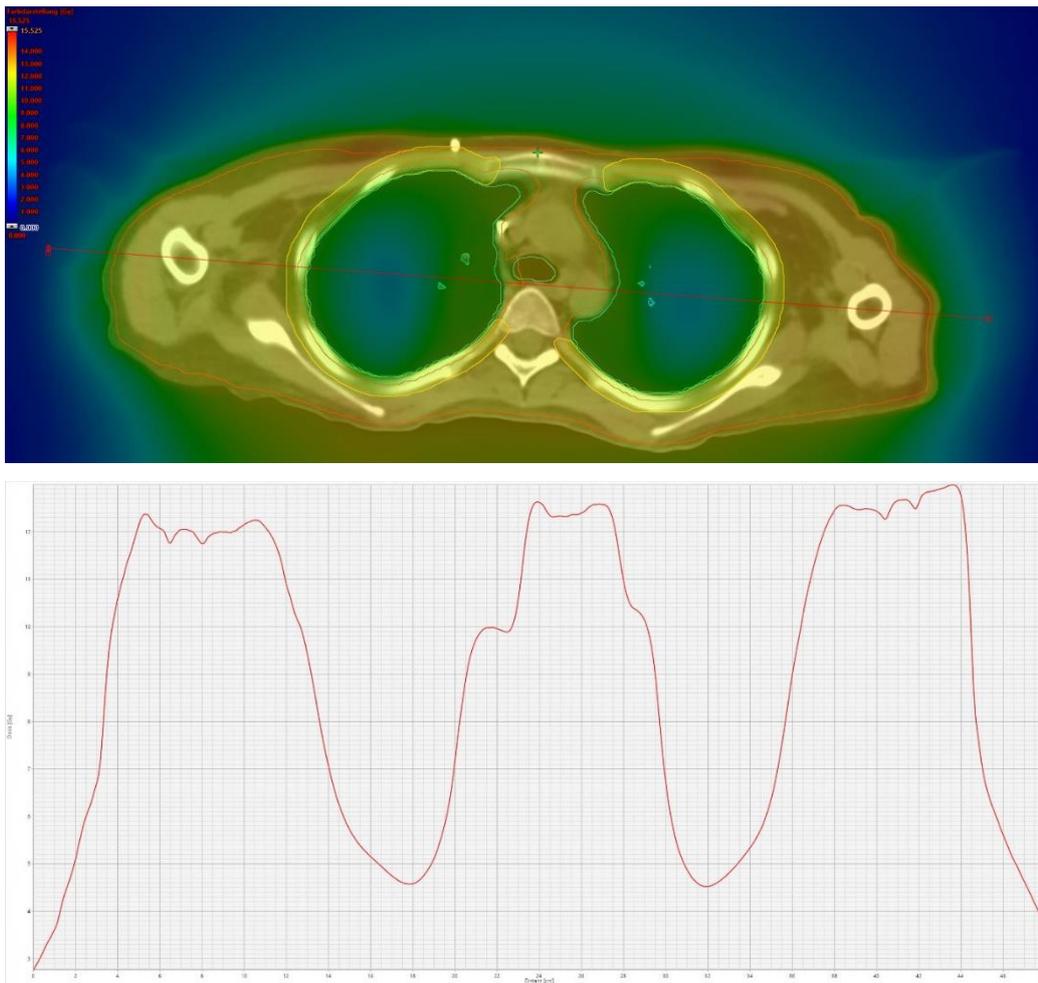


Abb. 4: Dosisprofil durch das gesamte ZV auf Höhe der Lungen (Köksal et al. 2022)

Die Bestrahlung der Lungen wurde in der Planungsberechnung maximal reduziert (Abb. 5b). Abb. 5a zeigt im Vergleich einen Bestrahlungsplan ohne Lungenschonung. Die untere Grenze stellte dabei die minimale Dosis dar, bei welcher die verschriebene Dosis im Bereich der Rippen noch erreicht werden konnte.

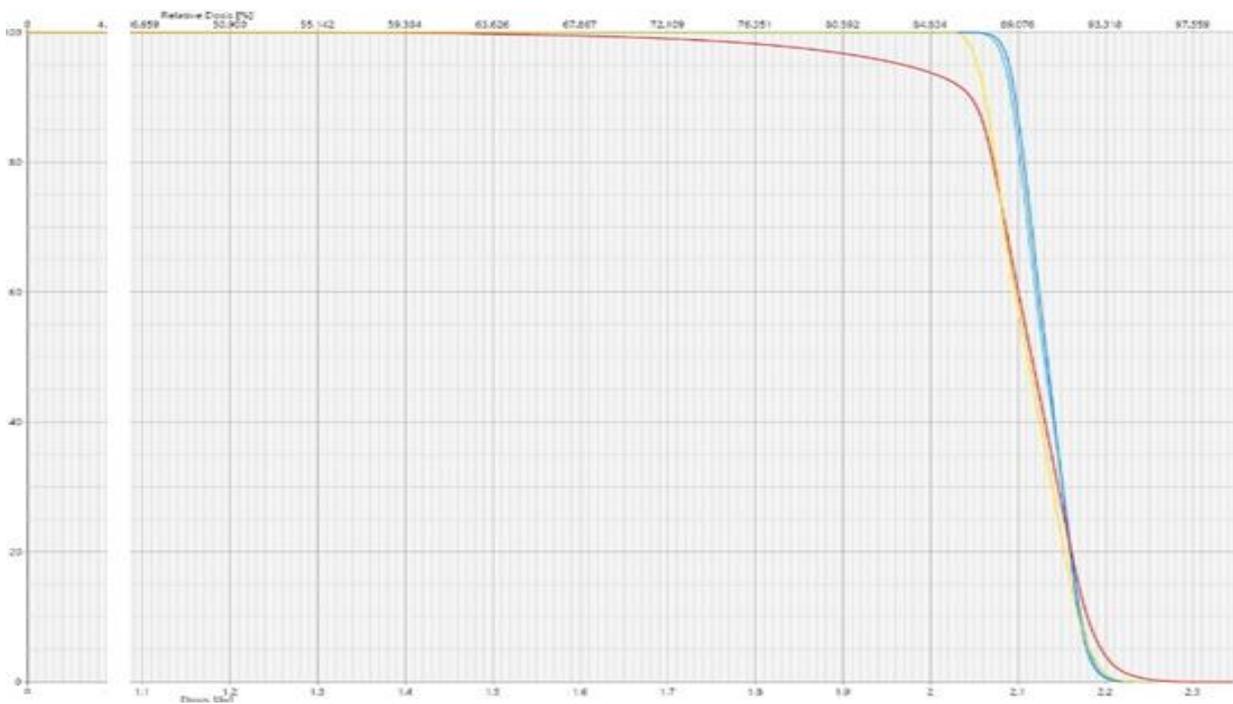


Abb. 5a: Dosisvolumenhistogramm der linken Lunge (hellblau) und der rechten Lunge (dunkelblau), der Rippen (gelb) und des gesamten ZV (rot) eines Bestrahlungsplans ohne Lungendosisreduktion (modifiziert nach: Köksal et al. 2022).

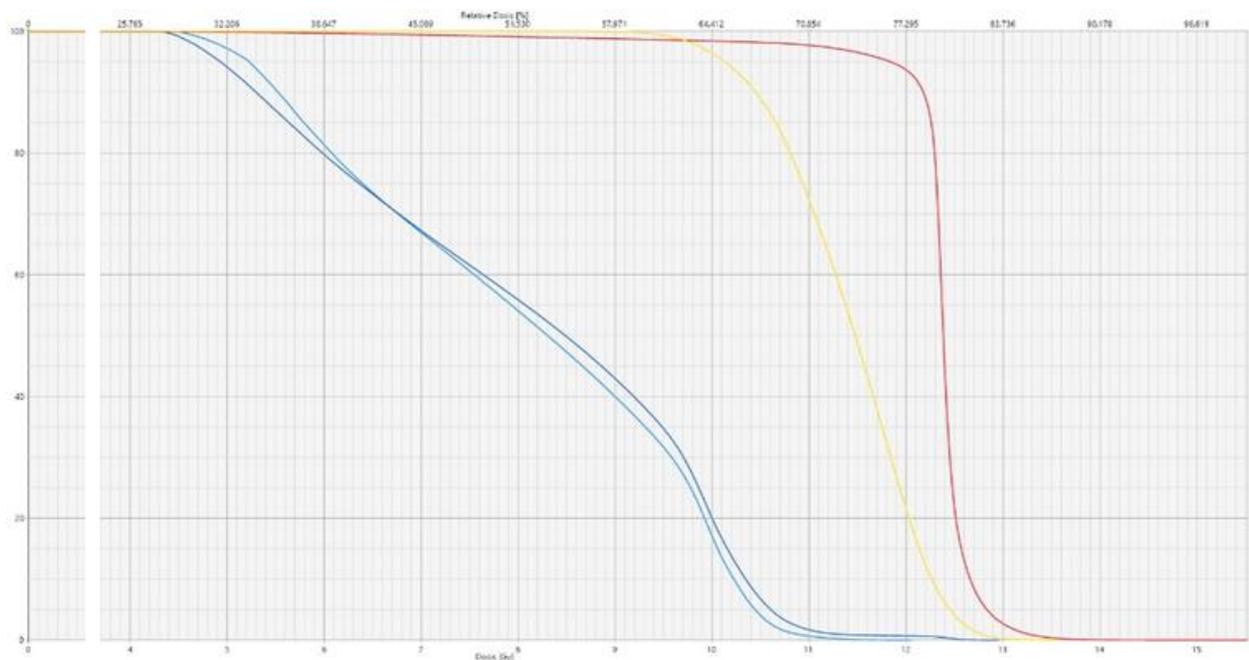


Abb. 5b: Dosisvolumenhistogramm der linken Lunge (hellblau) und der rechten Lunge (dunkelblau), der Rippen (gelb) und des gesamten ZV (rot) eines Bestrahlungsplans mit Lungendosisreduktion (modifiziert nach: Köksal et al. 2022).

2.2.3 Bestrahlungsplanung der Leber, Milz und Nieren als Risikoorgane

Die zur Bestrahlungsplanung genutzten Vorlagen zur Konturierung der Milz, der Leber und der Nieren wurde im Anschluss an die Bestrahlung retrospektiv erneut manuell angepasst und optimiert, um die tatsächliche erhaltene Dosis zu ermitteln und die Analyse der Homogenität weiter zu verbessern. Hierzu wurden diese visuell und unter Einbezug der angegebenen Hounsfield Units einzeln konturiert.

Die Nieren wurden, analog zu den Lungen, einer Dosisausparung unterzogen, ohne die relevanten umliegenden Strukturen einer Unterdosierung zu unterziehen. Die Leber erhielt, auf Grund ihrer geringeren Strahlensensibilität, keine Dosisreduktion (Strasser et al. 1999; Xhaard et al. 2012).

Die Milz bezieht eine Sonderstellung bei der TBI, da sie als Organ in die Hämatopoese und in das Immunsystem integriert ist. Sie kann sowohl bei Leukämien eine wichtige Rolle spielen, als auch bei zu hoher Bestrahlung auch starke Nebenwirkungen aufzeigen (Alexandru et al. 2021). Die Milz erhielt in unserer Studie keine Dosisreduktion, da die beschriebenen Effekte bei höheren Dosen auftraten.

2.3 Durchführung der Bestrahlungstherapie

Zur Bestrahlung wurde jedem Patienten ein 90-minütiger Termin zugeteilt. Dieser Zeitraum beinhaltet ein Vorgespräch zur Evaluation der aktuellen Situation des Patienten, die Platzierung des Patienten in der, während der Planungs-CT erstellten Vakuummatratze, sowie das Aufsetzen der Fixierungsmaske, um die Positionierung der Planung so optimal wie möglich zu reproduzieren. Zur Nachjustierung des Bestrahlungsplans und der Erfassung der tatsächlichen Patientenposition wird ein Niedrigdosis-CT durchgeführt, welches mit dem Bestrahlungsplan angeglichen wird. Im Anschluss erfolgt die Bestrahlungsfraction von 2 Gy. Im Durchschnitt betrug die Bestrahlungsdauer 39,23 min.

Wie zuvor erwähnt kann die TBI nicht in einem Durchgang durchgeführt werden, da der maximale Tischvorschub 135 cm beträgt. Zur Durchführung des kaudalen Bestrahlungsplans wurde der Patient nach Abschluss des kranialen Bestrahlungsplans um 180° rotiert. Dieser Vorgang wurde, je nach verschriebener Dosis insgesamt ein bis sechs Mal wiederholt.

2.4 Zu berücksichtigende Parameter

Zur Beurteilung der Bestrahlungsqualität gibt es diverse Parameter. In dieser Arbeit wurden D_{02} , D_{05} , D_{50} , D_{mean} , D_{95} und D_{98} verwendet, die weithin anerkannten und von der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) im Report 83 (Hodapp 2012) die empfohlenen Parameter zur Beurteilung der Qualität der Bestrahlung sind.

Diese wurden retrospektiv aus dem, mit den Bestrahlungsdaten ergänzten Bestrahlungsplan entnommen. Hierzu wurden die relevanten Strukturen und ZV, wie in vorherigen Abschnitten beschrieben, konturiert und optimiert und ausgelesen.

D_{05} und D_{02} repräsentieren hierbei Parameter, welche die maximale Dosis, die das zuvor definierte ZV erhalten hat, quantifizieren. Sie sind definiert als die Dosis, die 5% bzw. 2% des ZV erhalten haben und repräsentieren somit Näherungen an die maximal erhaltene Dosis.

D_{50} und D_{mean} werden genutzt, um die durchschnittliche Dosis des Zielvolumens zu analysieren.

D_{95} und D_{98} definieren die Dosis die 95% bzw. 98% des Zielvolumens im Rahmen der Bestrahlung erhalten haben und repräsentieren somit, analog zu D_{05} und D_{02} die minimale Dosis des ZV. Mit diesen Parametern als Grundlage kann die Qualität der Dosisabdeckung sinnvoll und reproduzierbar quantifiziert werden.

Als weiteres Tool, vor allem zur Beurteilung der Homogenität der Bestrahlung, wurde der Homogenitätsindex (HI) genutzt. Kataria et al. 2012 definierten diesen als $(HI = D_{05}/D_{95})$ und zeigten, dass mittels dieser Formel aussagekräftige und reproduzierbare Aussagen über die Homogenität der Bestrahlung eines Zielvolumens getroffen werden kann. Hier sei erwähnt, dass diverse weitere, gleichwertige Definitionen des HI existieren und ebenfalls in der Fachliteratur angewendet werden. Insofern im weiteren Verlauf, der hier verwendete HI mit anderen Berechnungsmodellen verglichen wird, wird dies expliziert erwähnt. Andernfalls ist anzunehmen, dass der Vergleich zwischen gleichen Berechnungsmethoden durchgeführt wurde.

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen (2 Gy, 4 Gy, 8 Gy und 12 Gy) zu generieren, wurden die Dosisparameter, immer wenn ein Intergruppenvergleich durchgeführt wurde, prozentual angegeben.

Um Auswirkungen der Bestrahlung und weitere mögliche Effekte der in Teilen angewandten Dosisreduktionen auf die genannten Risikoorgane zu quantifizieren, wurden entsprechende Laborparameter über einen Folgezeitraum von 50 Tagen analysiert. Es wurden alle Daten eingeschlossen, die von Patienten akquiriert wurden bei denen nicht mehr als zehn Parameter aus diesem Zeitraum fehlten. Ferner wurden die Daten von Patienten, die vor Beendigung des 50 Tage Folgezeitraums verstarben, eingeschlossen, falls diese bis zu diesem Zeitpunkt die oben genannten Kriterien erfüllten. Zur Klassifikation der renalen Funktion wurde die GFR, sowie das Serumkreatinin berücksichtigt. Zur Bestimmung von Krankheitseffekten oder toxischen Effekten bezüglich der Milz wurden Neutrophile Granulozyten, Leukozyten und Thrombozyten herangezogen. Zudem wurden die Hämoglobinwerte herangezogen um die Effektivität der Strahlentherapie und das Risiko etwaiger toxischer Nebenwirkungen, wie Anämie und die Kinetik der Wiedergewinnung der Knochenmarksfunktion in Laufe des gesamten Therapieregimes, zu evaluieren.

Neben Laborparametern wurde zudem die akute strahleninduzierte Pneumonitis herangezogen, um den von Wilhelm-Buchstab et al. 2020 beschriebenen Effekt zur Reduktion dieser durch TBI zu überprüfen.

Außerdem wurde das GvHD, vor allem jene mit Fokus in der Leber, ausgewertet, um diese mit der Qualität der Leberbestrahlung in Verbindung zu setzen.

Die Laborparameter und die weiteren zu analysierenden Parameter wurden dem Krankenhausinformationssystem (KIS) unseres Institutes entnommen. Alle Laborparameter wurden direkt gemessen, ausgenommen der GFR, die mittels MDRD4-Formel berechnet wurde.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung und Dokumentation, sowie die Erstellung der Graphiken und Tabellen erfolgte mittels SPSS ® v28.0 (IBM, Armonk, New York, USA) und GraphPad Prism ® (v.10.0.1). Für die Signifikanz aller Tests wurde ein Signifikanzniveau 0,05 und ein Konfidenzintervall von 95 % zu Beginn der Studie festgesetzt. Es erfolgte eine statistische Bestätigung der Normalverteilung der erhobenen Daten mittels Kolmogorov-Smirnov Test und Anderson-Darling Test. Eine statistische Überprüfung Zweiseitige t-Tests wurden angewendet, um den helikalen mit dem statischen Bestrahlungsmodus auf

Gleichwertigkeit zu überprüfen. Dieser wurde ebenfalls verwendet, um eine signifikante Dosisreduktion der Lungen zu zeigen, ohne von der verschriebenen Dosis für die Rippen abzuweichen. Ferner wurden einfaktorielle Varianzanalysen (engl. simple one-way ANOVA) verwendet, um signifikante Unterschiede im Verlauf der Laborwerte der unterschiedlichen Dosisgruppen zu detektieren.

2.6 Ethik

Die in dieser Arbeit analysierten Daten wurden retrospektiv erhoben. Alle Therapien und Bestrahlungen wurden unter Berücksichtigung und Einhaltung von internationalen und institutionellen Routinequalitätsmaßnahmen und des deutschen Strahlenschutzgesetzes durchgeführt. Eine gesonderte Zustimmung des Ethikrats war auf Grund dessen nicht erforderlich.

3. Ergebnisse

Zur Analyse des Übergangsbereichs vom kranialen ($ZV_1 - ZV_5$) und kaudalen ($ZV_6 - ZV_{10}$) Bestrahlungsplan wurden die oben genannten Parameter zur Quantifizierung der Dosisqualität (D_{02} , D_{05} , D_{50} , D_{mean} , D_{95} , D_{98} und HI) evaluiert. Hierzu wurden für eine möglichst hohe Genauigkeit der Ergebnisse diese Dosisparameter für jedes Teilzielvolumen einzeln und für den gesamten Überlappungsbereich (ZV_{ges}) berechnet und ausgewertet (Tab. 2). Im Anschluss wurden der helikale Bestrahlungsmodus und der statische Bestrahlungsmodus miteinander verglichen.

Tab. 2: Dosisparameter des ZV_{ges} im Vergleich statisch ($n = 10$) vs. Helikal ($n = 9$)

Helikal/Statisch	D_{05}	D_{50}	D_{mean}	D_{95}	D_{98}	HI
Helikal						
Mean	118,11	108,12	108,36	98,44	94,56	1,20
Median	120,00	108,63	109,48	100,00	97,00	1,18
SD	5,78	2,23	3,10	4,19	4,98	0,04
Statisch						
Mean	116,65	107,81	107,28	96,20	93,30	1,21
Median	114,25	106,08	104,66	95,00	92,00	1,21
SD	7,38	4,60	4,92	4,59	0,95	0,0

Der HI zeigte einen statistischen Mittelwert von 1,08 bei ZV_1 bis zu 1,22 bei ZV_6 in der Patientengruppe, die mittels helikalem Bestrahlungsmodus bestrahlt wurden, während die HI in der statischen Patientengruppe Mittelwerte von 1,06 in ZV_1 bis zu 1,19 in ZV_6 zeigten (Tab. 3). Für die helikale Patientengruppe ergab sich die größte Diskrepanz der Mittelwerte in ZV_4 (0,27) während in ZV_1 die Diskrepanz am geringsten war (0,04). Parallel zur helikalen Patientengruppe zeigte ZV_1 der statischen Patientengruppe ebenfalls die geringste Spannweite, mit 0,06, während hier ZV_7 die größte Spannweite von 0,20 zeigte.

Tab. 3: HI der einzelnen ZV₁₋₁₀ im Vergleich statisch (n = 10) vs. Helikal (n = 9)

Helikal/Statisch		Spannweite	Min	Max	Mean	SD
Helikal	ZV ₁	0.04	1.06	1.11	1.0817	0.01418
	ZV ₂	0.08	1.05	1.14	1.0922	0.02963
	ZV ₃	0.12	1.06	1.19	1.1367	0.03876
	ZV ₄	0.27	1.06	1.33	1.2002	0.07262
	ZV ₅	0.22	1.07	1.28	1.1923	0.05726
	ZV ₆	0.20	1.15	1.35	1.2230	0.05548
	ZV ₇	0.17	1.12	1.30	1.1960	0.05903
	ZV ₈	0.20	1.08	1.28	1.1407	0.06622
	ZV ₉	0.20	1.06	1.26	1.1008	0.06224
	ZV ₁₀	0.23	1.04	1.27	1.0863	0.07052
Statisch	ZV ₁	0.06	1.04	1.10	1.0645	0.01813
	ZV ₂	0.10	1.06	1.16	1.0838	0.02973
	ZV ₃	0.12	1.08	1.20	1.1248	0.03682
	ZV ₄	0.11	1.11	1.23	1.1639	0.04496
	ZV ₅	0.16	1.12	1.28	1.1721	0.04711
	ZV ₆	0.14	1.14	1.28	1.1892	0.05285
	ZV ₇	0.20	1.12	1.32	1.1732	0.06156
	ZV ₈	0.08	1.09	1.16	1.1334	0.02473
	ZV ₉	0.07	1.07	1.13	1.0958	0.02411
	ZV ₁₀	0.09	1.04	1.13	1.0676	0.02738

Bei der Betrachtung der Dosisparameter D₉₅, zur Evaluation der minimalen erhaltenen Dosis des untersuchten Zielvolumens, zeigte sich eine Standardabweichung (SD) von 1,45 % in ZV₁ über alle Dosisgruppen, bis zu 7,32 % in ZV₆ für D₉₅ der helikalen Patientengruppe (Tab. 4). Gleichermaßen zeigte sich in der Betrachtung von D₉₅ für die statische Patientengruppe die geringste SD im ZV₁ mit 1,86 %, sowie ebenfalls in einem der mittleren Zielvolumina (ZV₆) die höchste SD von 9,81 %. Bei der Untersuchung von D₉₈, die eine geringere Fehlertoleranz zulässt, da 98 % anstatt 95 % des PTV einbezogen werden, zeigten sich ähnliche Tendenzen bei einer geringsten SD in ZV₃ von 3,18 % und einer maximalen SD von 7,89 % in ZV₇ für die helikale Patientengruppe (Tab. 5). ZV₁ wies, wie zuvor bei D₉₅ die geringste SD mit 2,02 % vor, während ZV₅, als eine der mittleren ZV die größte SD mit 8,37% aufwies. Die Höchstwerte für die mittlere Dosis wies für die helikale Patientengruppe von D₉₅ und D₉₈ diesmal ZV₉ und ZV₈ auf, die geringsten Mittelwerte waren in ZV₆ nachzuweisen für beide Dosisparameter. In der statischen

Patientengruppe war in ZV₂ für jeweils D₉₅ und D₉₈ der höchste Mittelwert feststellbar, während in ZV₇ für beide der niedrigste Mittelwert abgebildet war (Tab. 4 / 5).

Tab. 4: D₉₅ der einzelnen ZV₁₋₁₀ im Vergleich statisch (n = 10) vs. Helikal (n = 9)

Helikal/Statisch		Min (%)	Max (%)	Mean	SD
Helikal	D ₉₅ ZV ₁	100,00	104,00	102,11	1,45
	D ₉₅ ZV ₂	99,00	105,00	102,89	2,09
	D ₉₅ ZV ₃	96,00	105,00	101,44	2,96
	D ₉₅ ZV ₄	88,00	104,00	97,89	6,25
	D ₉₅ ZV ₅	85,00	106,00	97,89	7,30
	D ₉₅ ZV ₆	86,00	105,00	96,89	7,32
	D ₉₅ ZV ₇	87,00	109,00	99,22	7,26
	D ₉₅ ZV ₈	97,00	108,00	102,67	4,30
	D ₉₅ ZV ₉	98,00	108,00	103,22	3,70
	D ₉₅ ZV ₁₀	97,00	107,00	101,89	3,44
Statisch	D ₉₅ ZV ₁	104,00	109,00	105,95	1,86
	D ₉₅ ZV ₂	102,00	112,00	106,80	3,23
	D ₉₅ ZV ₃	95,00	121,00	104,20	8,20
	D ₉₅ ZV ₄	91,00	121,00	100,35	9,18
	D ₉₅ ZV ₅	89,00	119,00	99,40	9,81
	D ₉₅ ZV ₆	86,00	113,00	96,65	8,74
	D ₉₅ ZV ₇	84,00	108,00	95,10	8,39
	D ₉₅ ZV ₈	91,00	102,00	96,70	4,00
	D ₉₅ ZV ₉	94,00	103,00	98,90	2,77
	D ₉₅ ZV ₁₀	95,00	103,00	99,50	2,17

Tab. 5: D₉₈ der einzelnen ZV₁₋₁₀ im Vergleich statisch (n = 10) vs. Helikal (n = 9)

Helikal/Statisch		Min (%)	Max (%)	Mean (%)	SD (%)
Helikal	D ₉₈ ZV ₁	93,00	103,00	99,00	3,67
	D ₉₈ ZV ₂	94,00	104,00	99,71	3,87
	D ₉₈ ZV ₃	93,00	103,00	98,11	3,18
	D ₉₈ ZV ₄	83,00	100,00	93,89	5,93
	D ₉₈ ZV ₅	79,00	101,00	93,44	7,28
	D ₉₈ ZV ₆	80,00	102,00	92,56	7,52
	D ₉₈ ZV ₇	82,00	106,00	96,33	7,89
	D ₉₈ ZV ₈	93,00	105,00	100,89	4,34
	D ₉₈ ZV ₉	92,00	107,00	100,44	4,67
	D ₉₈ ZV ₁₀	92,00	106,00	100,11	4,23
Statisch	D ₉₈ ZV ₁	102,00	108,00	104,10	2,02
	D ₉₈ ZV ₂	100,00	110,00	104,80	3,08
	D ₉₈ ZV ₃	91,00	115,00	101,20	7,69
	D ₉₈ ZV ₄	88,00	113,00	97,00	7,90
	D ₉₈ ZV ₅	82,00	109,00	95,60	8,37
	D ₉₈ ZV ₆	82,00	102,00	92,00	6,39
	D ₉₈ ZV ₇	77,00	103,00	90,50	6,98
	D ₉₈ ZV ₈	84,00	100,00	92,80	4,85
	D ₉₈ ZV ₉	87,00	99,00	94,50	3,84
	D ₉₈ ZV ₁₀	88,00	100,00	95,40	3,69

Zur Beurteilung der durchschnittlich erhaltenen Dosis der ZV wurde D₅₀ berechnet (Tab. 6). D₅₀ zeigte den geringsten Mittelwert ZV₁ (106,86 %) und den höchsten ZV₇ (111,40%) bei Betrachtung der helikalen Patientengruppe. Bei der statischen Patientengruppe zeigte sich eine deutliche Änderung der Verteilung mit dem niedrigsten Mittelwert bei ZV₁₀ (104,00 %) und dem höchsten Mittelwert bei ZV₃ (111,63 %). Beide Gruppen weisen also eine durchschnittliche Dosis gering oberhalb der verschriebenen Dosis auf.

Tab. 6: D₅₀ der einzelnen ZV₁₋₁₀ im Vergleich statisch (n = 10) vs. Helikal (n = 9)

Helikal/Statisch		Min (%)	Max (%)	Mean (%)	SD (%)
Helikal	D ₅₀ ZV ₁	105,75	108,86	106,86	1,12
	D ₅₀ ZV ₂	106,07	109,78	108,10	1,39
	D ₅₀ ZV ₃	105,00	112,81	108,84	2,58
	D ₅₀ ZV ₄	101,03	116,14	109,24	5,90
	D ₅₀ ZV ₅	100,16	118,70	109,64	7,12
	D ₅₀ ZV ₆	100,04	117,55	109,74	7,27
	D ₅₀ ZV ₇	101,63	117,88	111,40	6,30
	D ₅₀ ZV ₈	105,38	117,13	111,01	4,67
	D ₅₀ ZV ₉	102,15	115,90	108,44	4,12
	D ₅₀ ZV ₁₀	102,15	114,05	107,05	3,69
Statisch	D ₅₀ ZV ₁	106,35	113,19	109,69	2,37
	D ₅₀ ZV ₂	107,23	120,27	111,56	4,18
	D ₅₀ ZV ₃	105,79	128,74	111,63	7,56
	D ₅₀ ZV ₄	101,49	130,10	109,61	9,58
	D ₅₀ ZV ₅	101,44	129,74	108,69	9,83
	D ₅₀ ZV ₆	98,36	127,52	107,76	9,72
	D ₅₀ ZV ₇	94,35	116,91	104,02	8,44
	D ₅₀ ZV ₈	96,77	111,70	105,32	4,87
	D ₅₀ ZV ₉	99,82	109,48	104,08	2,94
	D ₅₀ ZV ₁₀	101,53	108,22	104,00	2,41

Zum statistischen Vergleich der statischen und der helikalen Patientengruppe führten wir zweiseitige t-Tests der Dosisparameter durch (Tab. 7). Bei keinem dieser dosimetrischen Parameter konnte eine statistisch signifikante Veränderung gegenüber der jeweils anderen Patientengruppe festgestellt werden.

Tab. 7: zweiseitige t-Tests aller Dosisparameter statisch (n = 10) vs. Helikal (n = 9)

	t-Test	Signifikanz (2-sided)	Mean	SD of mean
HI	-0,614	0,548	-0,01	0,02
D ₉₈	0,613	0,548	1,26	2,05
D ₉₅	1,109	0,283	2,24	2,02
D _{mean}	0,564	0,580	1,08	1,91
D ₅₀	0,188	0,853	0,32	1,69
D ₀₅	0,477	0,640	1,46	3,07

Bei der Auswertung der 35 Patienten, die analysiert wurden, um die praktische Durchführbarkeit und Qualität der Dosisreduktion der Lungen, bei weiterhin guter Bestrahlung der Rippen, zu beurteilen, zeigten sich die nachfolgenden statistischen Ergebnisse.

In Bezug auf die Lungen zeigten Patienten in der 4 Gy Gruppe ein D₉₅ von 60,97 ± 22,68 % (Mittelwert ± SD) und D₀₅ 101,63 ± 3,62 % relativ zur verschriebenen Dosis (Tab. 8), was einer tatsächlichen Dosis von 2,44 Gy über 95 % und 4,07 Gy über 5 % des gesamten Lungenvolumens entspricht. Im Vergleich dazu zeigten Patienten in der 8 Gy und 12 Gy Gruppe ein D₉₅ von 54,77 ± 13,20 %, bzw. 37,44 ± 10,28 %, relativ zur verschriebenen Dosis.

Tab. 8: D₀₅, D₅₀ und D₉₅ der Lungen im Vergleich der Dosisgruppen; n = 35. (modifiziert nach: Köksal et al. 2022)

	Min (%)	Max (%)	Mean (%)	SD (%)
4 Gray				
D ₉₅	25,60	79,69	60,97	22,68
D ₅₀	51,20	94,86	82,00	17,79
D ₀₅	96,01	104,60	101,6	3,62
8 Gray				
D ₉₅	39,95	79,77	54,77	13,20
D ₅₀	53,89	99,00	75,28	13,85
D ₀₅	87,17	06,11	100,15	4,78
12 Gray				
D ₉₅	23,00	64,0	37,44	10,28
D ₅₀	38,63	83,00	60,39	9,87
D ₀₅	69,78	107,00	96,68	8,67

Im Vergleich zu der Reduktion der Dosis der Lungen als Risikoorgan sind im Folgenden die Dosisparameter der Rippen analysiert, welche für einen optimalen Therapieerfolg möglichst die verschriebene Dosis erhalten sollten (Tab. 9).

Die Patienten in der 4 Gy Gruppe zeigten bei der Dosisanalyse ein D_{95} von $91,27 \pm 6,16$ % relativ zur verschriebenen Dosis auf, während die Patienten in der 8 und 12 Gy Gruppe ein D_{95} von $89,14 \pm 9,32$ % bzw. $78,65 \pm 11,59$ % aufwiesen. Im Kontrast zu diesen Differenzen zeigten alle drei Dosisgruppen geringe Abweichungen untereinander bei D_{05} . Diese betragen $106,01 \pm 2,13$ %, $105,60 \pm 2,10$ %, und $105,82 \pm 2,75$ %, nach aufsteigender verschriebener Dosis aufgezählt.

Tab. 9: D_{05} , D_{50} und D_{95} der Rippen im Vergleich der Dosisgruppen; $n = 35$.
(modifiziert nach: Köksal et al. 2022)

	Min (%)	Max (%)	Mean (%)	SD (%)
4 Gray				
D_{95}	81,93	98,81	91,27	6,16
D_{50}	97,00	102,76	100,42	2,16
D_{05}	103,00	108,03	106,03	2,13
8 Gray				
D_{95}	71,04	100,93	89,14	9,32
D_{50}	90,42	106,11	99,81	4,21
D_{05}	102,04	110,00	105,60	2,10
12 Gray				
D_{95}	57,32	95,06	78,65	11,59
D_{50}	78,50	105,00	96,43	6,34
D_{05}	100,93	114,00	105,82	2,75

Der HI zeigte in allen Dosisgruppen keine signifikante Abweichung bei Quotienten von 1.17 ± 0.09 in der 4 Gy Gruppe bis zu 1.37 ± 0.20 in der 12 Gy Gruppe.

Die geplante Dosisreduktion der Lungenbestrahlung kann insbesondere in Abb. 6 durch die bis zu über 50 % verminderten Werte für D_{95} erkannt werden. Die Differenz zwischen D_{05} , also der durchschnittlichen Dosis die 5 % des Zielvolumens erreicht haben, fallen im Vergleich von Lungen mit Rippen deutlich geringer aus. Zweiseitige t-Tests zeigten für

alle analysierten Dosisparameter einen signifikanten statistischen Unterschied zwischen der Dosis der Lungen und der Dosis der Rippen.

Beim Vergleich des Potentials zur Schonung der Lungen zeigt sich ebenfalls eine Differenz zwischen den einzelnen Gruppen. Auch hier wurden zweiseitige t-Tests herangezogen und zeigten, dass bei D_{05} , kleine Lungenabschnitte weiterhin hohe Dosen erhielten, während jedoch große Lungenanteile (D_{50} ; D_{98}) signifikant geschont werden können. Am kleinsten war dieser Effekt in der D_{05} der Lungen abgrenzbar, welche in allen Dosisgruppen geringe Differenzen zur D_{05} der Rippen aufweisen.

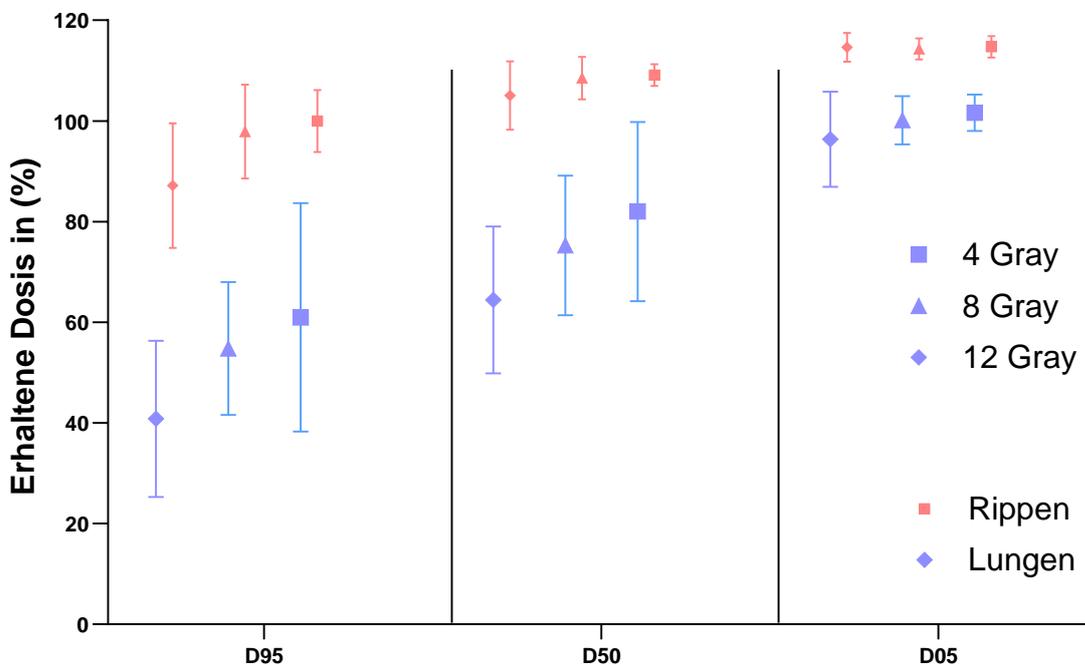


Abb. 6: Graphische Darstellung der Analyse der Dosisparameter von Lungen (blau) und Rippen (rot); $n = 46$. (modifiziert nach: Köksal et al. 2023)

In Bezug auf die Leber zeigen die analysierten dosimetrischen Qualitätsparameter einen geringen Abfall mit Zunahme der verschriebenen Dosis (Abb. 7). Zudem imponiert ein marginaler Abfall der SD mit steigender Dosis. Grundsätzlich zeigt sich jedoch eine solide Qualität der Dosisabdeckung mit D_{95} von 96,79 % bis zu 107,8 % (Tab. 10).

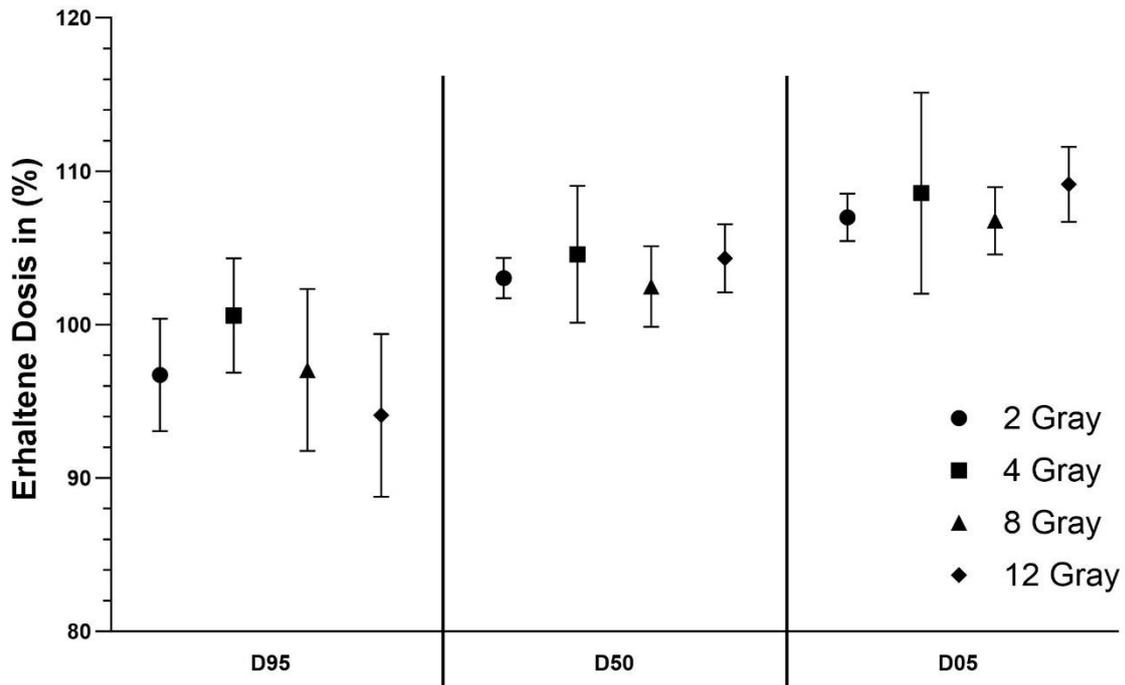


Abb. 7: Graphische Darstellung der Analyse der Dosisparameter der Leber; n = 46. (modifiziert nach: Köksal et al. 2023)

Tab. 10: D₀₅, D₅₀ und D₉₅ Risikoorgane Nieren, Milz und Leber; n = 46.

	Mean (%)	Min (%)	Max (%)	SD (%)		Mean (%)	Min (%)	Max (%)	SD (%)
Niere (r)					Milz				
D ₉₅	68,64	23,04	114,00	25,18	D ₉₅	94,29	71,72	113,00	8,71
D ₅₀	78,92	32,00	118,00	20,31	D ₅₀	103,38	94,00	117,00	3,31
D ₀₅	94,27	67,38	120,00	11,27	D ₀₅	107,05	53,27	122,00	9,14
Niere (l)					Leber				
D ₉₅	69,32	28,16	115,00	25,26	D ₉₅	96,79	86,87	109,32	5,03
D ₅₀	80,08	50,54	117,00	19,61	D ₅₀	103,47	96,00	114,00	2,74
D ₀₅	94,92	68,59	122,00	11,039	D ₀₅	107,81	101,00	121,00	3,27

Vergleichbar mit der Dynamik der dosimetrischen Parameter der Lunge, zeigen diese Parameter für beide Nieren, welche ebenfalls eine Schonung durch Verminderung der verschriebenen Dosis erfahren haben, eine Abnahme der Werte, vor allem von D_{95} (Tab. 10). Dieser Effekt ist umso stärker zu beobachten, desto höher die verschriebene Dosis ist (Abb. 8). Statistisch signifikant ist dies allerdings lediglich bei D_{95} . Für diese fällt der Effekt jedoch deutlich geringer aus, bei einer Abnahme um nur wenige Prozentpunkte unter die verschriebene Dosis auf 94,27 % in der rechten und 94,92% in der linken Niere. Die durchschnittliche Schonung der Nieren als Risikoorgane ergab somit ein D_{95} von 68,64 % in der rechten und 69,31 % in der linken Niere.

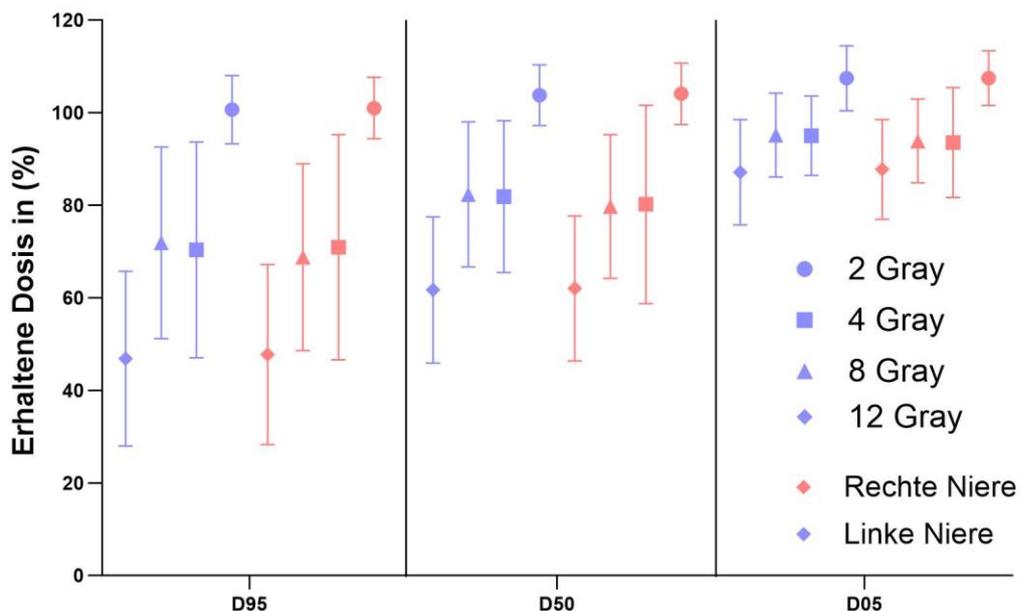


Abb. 8: Graphische Darstellung der Analyse der Dosisparameter der rechten Niere (rot) und der linken Niere (blau); $n = 46$. (modifiziert nach: Köksal et al. 2023)

Das letzte Organ, dessen Bestrahlungsqualität überprüft wurde stellt die Milz dar. Wie in Abb. 9 und in Tab. 10 erkennbar wird, zeigt die Bestrahlung der Milz stabile dosimetrische Qualitätsparameter, die keine signifikanten Veränderungen aufweisen. Einzig eine erhöhte SD von D_{05} Werten in der 2 Gray Gruppe ist erkennbar. Ferner ergeben die Varianzanalysen mittels ANOVA keine statistisch relevanten Differenzen zwischen den

unterschiedlichen Gruppen bezüglich der einzelnen Parameter aller analysierten Risikoorgane.

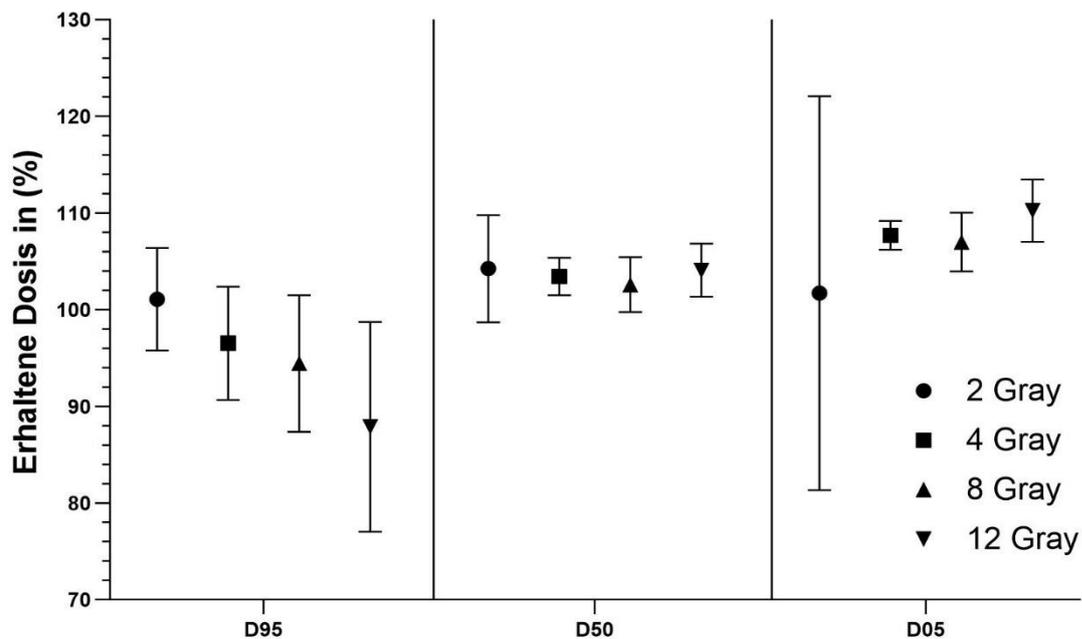


Abb. 9: Graphische Darstellung der Analyse der Dosisparameter der Milz; n = 46. (modifiziert nach: Köksal et al. 2023)

Die HI reichen von 1,12 bei der Leber über 1,53/1,54 bei der linken, bzw. rechten Niere, bis zu 2,28 bei den Lungen (Tab. 11). Beim Vergleich der einzelnen Dosisgruppen innerhalb der Organsysteme ergaben die durchgeführten ANOVAs keine signifikanten Differenzen innerhalb den einzelnen dosimetrischen Parameter.

Tab. 11: Durchschnittliche HI der Risikoorgane; n = 46 (Köksal et al. 2023)

	Mean (%)	Min (%)	Max (%)	SD (%)
Leber	1,11	1,00	1,25	0,06
Niere (r)	1,54	1,02	3,06	0,54
Niere (l)	1,54	1,02	3,00	0,53
Milz	1,15	0,53	1,51	0,16
Lungen	2,28	1,29	4,17	0,75
Rippen	1,27	1,06	1,76	0,18

Zur Analyse des Einflusses der Bestrahlung in Vorbereitung auf eine allogene SZT und der dosimetrischen Parameter und teilweise durchgeführten Schonung von Risikoorganen, folgte die Auswertung von Laborparametern.

Hierzu wurden die Laborparameter der teilnehmenden Patienten über den Folgezeitraum von 50 Tagen nach Bestrahlungstherapie ausgewertet. Diese Patienten wurden wiederum in die Dosisgruppen 2,4,8 und 12 Gy eingeteilt. Dies geschah, um mögliche Unterschiede im Effekt der Bestrahlung der unterschiedlichen verschriebenen Dosen zu analysieren.

Im Falle der Niere wurden die GFR (berechnet) und das Kreatinin zur Auswertung herangezogen und graphisch dargestellt (Abb. 10). Zum weiteren Verständnis der Abbildung ist zu erwähnen, dass der transparent markierte Hintergrund die SD darstellt, während die durchgehenden Linien die Mittelwerte darstellen.

Bei Betrachtung des Kreatinins zeigt sich ein Anstieg nach ungefähr 40 Tagen. Besonders stark ausgeprägt zeigt sich dieser Effekt in der 2 Gy Gruppe. Eine ähnliche Beobachtung kann man bei der GFR erkennen, hier jedoch in Form eines Abfalls um bis zu 10 bis 30 ml/min. Anschließend zeigt sich jedoch zum Ende des beobachteten Zeitraums ein erneuter Anstieg der GFR bis auf das Ursprungsniveau. Zur Varianzanalyse wurden einfache ANOVAs angewendet, speziell um einzelne signifikante Unterschiede zwischen den Dosisgruppen zu identifizieren. Signifikante Unterschiede zwischen den 4,8 und 12 Gy Gruppen konnten auf diese Weise nicht identifiziert werden. Die 2 Gy Gruppe wies im Vergleich mit allen anderen Gruppen allerdings erhöhte Kreatinin-Werte auf ($p < 0,05$). Dem gleichen Schema folgt die GFR. Eine Differenz zwischen den 4,8 und 12 Gy Gruppen

konnte nicht eruiert werden, jedoch eine statistisch relevante Abnahme mit $p < 0,05$ der GFR-Werte der 2 Gy Gruppe gegenüber allen übrigen Gruppen.

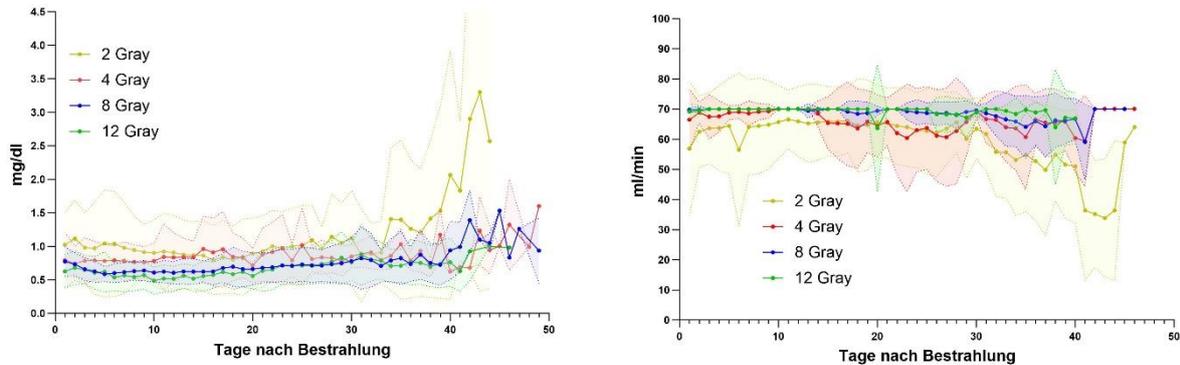


Abb. 10: Kreatinin (links) und GFR (rechts). Vergleich der Dosisgruppen über den Folgezeitraum von 50 Tagen. Transparente Bereiche repräsentieren 1 SD über und unter dem Mittelwert; $n = 46$. (modifiziert nach: Köksal et al. 2023).

Um die dosimetrischen Parameter der Milz in den Kontext des Therapieerfolges zu stellen, wurden weitere Laborparameter analysiert. In Abb. 11 sind die Thrombozyten, Leukozyten und neutrophile Granulozyten, sowie unabhängig von der Analyse der Milz, das Hämoglobin im Verlauf des 50 Tage Folgezeitraums dargestellt. In allen drei Blutparametern ist nach initialer Radiatio ein deutlicher Abfall der zu analysierenden Anzahl der Zellen abgrenzbar. Ferner ist ebenfalls in allen drei Auswertungen ein erneuter Anstieg, nach 17 Tagen im Fall der Leukozyten und nach 30 Tagen (Neutrophile Granulozyten und Thrombozyten) abzugrenzen.

Wie zuvor, bei den Varianzanalysen der Nierenretentionsparameter, zeigt sich bei der ANOVA der mit der Milz in Beziehung stehenden Parametern eine statistisch signifikante Differenz zwischen der 2 Gy Gruppe und den übrigen drei Gruppen, während es keinen signifikanten Unterschieden innerhalb der 4, 8 und 12 Gy Gruppen gibt. Die geringe Anzahl an Patienten in der 2 Gy Gruppe ist in diesem Fall nicht außer Acht zu lassen.

Unabhängig von den vorher abgehandelten Laborparametern wurde das Hämoglobin im 50 Tage Folgezeitraum nach initialer Bestrahlung analysiert (Abb. 11). Hier konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen innerhalb der Dosisgruppen mittels ANOVA

ermittelt werden. Ein signifikanter Abfall oder Anstieg der Hämoglobinwerte ist ebenfalls nicht eruierbar.

Abschließend wurden weitere Varianzanalysen mittels ANOVAs durchgeführt. Diese beinhalteten GvHD mit besonderer Aufmerksamkeit auf jene mit Fokus in der Leber, overall-survival und bei Versterben des Patienten die Todesursache. Keine statistisch relevanten Differenzen zwischen den Dosisgruppen konnten hier identifiziert werden.

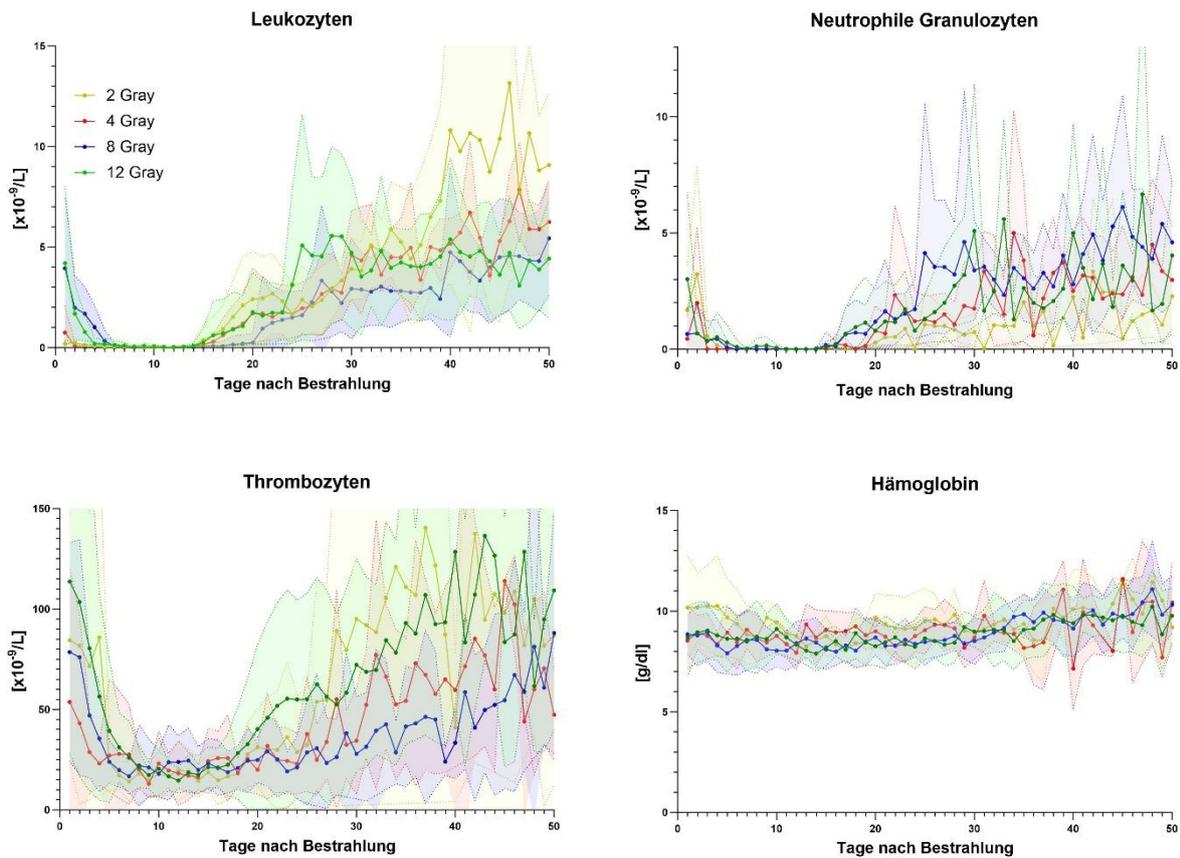


Abb. 11: Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten und Hämoglobin Werte über den Folgezeitraum von 50 Tagen. Gruppirt durch Farben in die Dosisgruppen. Transparente Bereiche repräsentieren 1 SD über und unter dem Mittelwert; n = 46. (modifiziert nach: Köksal et al. 2023).

4. Diskussion

Die TBI ist ein gut etablierter Bestandteil der Therapie zur Vorbereitung einer hämatopoetischen allogenen SZT (Cahu et al. 2016). In Kombination mit einer auf den Patienten und auf die Erkrankung angepassten Chemotherapie zeigt die TBI ein deutlich verbessertes Langzeitüberleben bei Patienten mit Erkrankungen, wie zum Beispiel AML oder ALL (Dejonckheere et al. 2022). Der therapeutische Nutzen der Bestrahlung entsteht dabei durch die Suppression des patienteneigenen Immunsystems zur Vorbereitung des Engraftments und durch die Zerstörung maligner Zellen im Blut, sowie in hämatopoetischen Geweben (Stein und Forman 2008).

Obwohl die TBI starke Nebenwirkungen induzieren kann, zeigt diese im Vergleich zu anderen Bestrahlungsmethoden eine bereits gute Reduktion dieser toxischen Effekte (De Felice et al. 2016). In den letzten Jahren gab es immer wieder deutliche Fortschritte in der Therapie von Leukämien und damit verbunden eine verbesserte Überlebenschance für Patienten so Dejonckheere et al. 2022. Auf Grund dieser Entwicklung bekommen die Auswirkungen der Bestrahlung besonders auf Risikoorgane einen höheren Stellenwert. Eine konstante Qualitätskontrolle, sowie kontinuierliche Weiterentwicklung und Ausschöpfung der Verbesserungsmöglichkeiten durch optimale Ausnutzung der vorhandenen Gerätschaften, wie solche zur Durchführung von HT (Hi-ART II[®]), sind daher besonders wichtig.

Auf Grund der einzigartigen Funktionsweise von intensitätsmodulierter helikaler Tomotherapie ergibt sich eine Vielzahl von neuen Möglichkeiten bei der Bestrahlungsplanung, wie die Schonung von Risikoorganen oder die alleinige Bestrahlung des Knochenmarks (TMI). Diese Chancen zeigen aber auch Herausforderungen auf, die es zu bewältigen gilt. Hierunter fallen beispielsweise die Herausforderung, trotz Schonung von Risikoorganen, weiterhin eine homogene Dosisverteilung auf das Zielvolumen, sowie die verschriebene Dosis, zu verabreichen. In dieser Abhandlung sollen einige dieser Herausforderungen und Chancen statistisch aufgearbeitet werden.

4.1 Statischer Bestrahlungsmodus vs. helikaler Bestrahlungsmodus

Eine der analysierten Herausforderungen der HT mittels Hi-ART II[®] besteht in der maximalen Bestrahlungslänge von 135cm. Daraus ergeben sich mehrere Problematiken. Zum einen muss der Patient während der Bestrahlung um 180 ° gedreht werden, um den gesamten Körper erreichen zu können. Dies kann zu Veränderungen der Lagerung des Patienten führen und somit eine suboptimale Abdeckung der Zielvolumina zur Folge haben. Zum anderen müssen zwei Bestrahlungspläne und Planungs-CT generiert werden. Diese müssen dann aufeinander abgestimmt werden, damit es möglichst zu keiner Unter- oder Überdosierung kommt.

Zu diesem Zweck wurden die unterschiedlichen Herangehensweisen (helikal/statisch) verglichen.

Betrachtet man die D_{50} Werte, so kann man Werte oberhalb der verschriebenen Dosis für beide Methoden beobachten. Dies kommt zustande, da hier die maximale Überlappung der beiden Bestrahlungspläne liegt. Da hier jedoch keine Risikoorgane zu finden sind und die Einzeldosis deutlich unterhalb der Schwelle für Nebenwirkung der vorhandenen Strukturen liegt kann dies zwar zukünftig optimiert werden, ist aber tolerierbar (Balter et al. 2010; Marks und Yorke, et al. 2010).

Die dosimetrische Auswertung von D_{mean} und D_{50} zeigte lediglich eine geringe Diskrepanz zwischen diesen. Dies ist hinweisend auf eine symmetrische Verteilung der Parameter mit allenfalls wenigen Ausreißern und somit einer guten Dosisverteilung.

Bei der Analyse der einzelnen ZV_{1-10} (der 1 cm breiten ZV, die gemeinsam ZV_{ges} bilden) zeigte sich die größte SD für die minimale Dosis D_{95} bzw. D_{98} in den ZV 5 -7. Diese zusammenhängende Region umfasst das am weitesten kaudal gelegene ZV des oberen Bestrahlungsplans, sowie die zwei am weitesten kranial gelegenen ZV des unteren Bestrahlungsplans. Dies weist darauf hin, dass gerade die 3 cm um die Enden der Bestrahlungspläne anfällig für Über- oder Unterdosierung sind. Obwohl die maximale Abweichung in diesem Bereich zu finden war, ist die Bestrahlungsqualität trotzdem in einem annehmbaren Rahmen, ohne Provokation vermeidbarer Nebenwirkungen. Zur weiteren Optimierung der Qualität der Bestrahlung dieses Bereichs muss zusätzliche Forschung angeschlossen werden.

Betrachtet man nun alle einzelnen ZV so zeigt sich, dass D_{95} in allen ZV in einem annehmbaren Rahmen der guten Bestrahlungsqualität von 96,89 % bis 103,22 % in der helikalen Gruppe liegen und zwischen 95,10 % – 106,80 % in der statischen Gruppe liegen. Für den etwas enger gefassten Parameter für die minimale Dosis des gesamten Zielvolumens (D_{98}) zeigten sich etwas geringere Werte. Diese betrug für die helikale Gruppe 92,56 % - 100,89 % und 90,50 - 104,80% für die statische Gruppe. Dieser geringe Unterschied zwischen den Werten für D_{95} und D_{98} weist auf eine gute allgemeine Dosisabdeckung und optimalen Dosis-Volumenhistogramm-Verlauf in beiden Gruppen hin. Zur weiteren Analyse der Qualität wurde der Homogenitätsindex herangezogen, welcher in der Literatur oftmals zur Quantifizierung der Bestrahlungsqualität genutzt wird (Kataria et al. 2012). Für diesen empfiehlt die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) einen maximalen HI < 2 (Hodapp 2012). Die Patienten in der helikalen Gruppe zeigten für das gesamte Zielvolumen ZV_{ges} einen durchschnittlichen HI von 1,20, während dieser bei der statischen Gruppe nicht signifikant erhöht lag (HI = 1,21). Die Einzelanalyse der Teilzielvolumina ergab eine Spannweite der Mittelwerte der HI von 1,08 – 1,22 für helikal bestrahlte Patienten und 1,06 – 1,19 für statische bestrahlte Patienten. Alle Parameter liegen deutlich unter dem von der RTOG empfohlenen maximal HI von 2 und unterscheiden sich untereinander nicht signifikant.

In Zusammenschau dieser dosimetrischen Analysen zeigt sich keine signifikante Unterscheidung zwischen der helikalen und der statischen Bestrahlungsmethode. Dies weist auf eine vergleichbare Performance beider Bestrahlungsmodi bezüglich TBI im Übergangsbereich hin.

Eine wichtige Unterscheidung, die gemacht werden muss beim Vergleich beider Bestrahlungsmodi, ist die Möglichkeit 30 mm zusätzliche Sicherheit durch zusätzliche Öffnung des multileaf collimators. Ferner ermöglicht, auf Grundlage des Abstandsquadratgesetzes, die 4-Felder-Box eine laterale Bewegung des Patienten auszugleichen, ohne Dosisverluste bzw. Dosispitzen zu generieren. Dies führt zu zusätzlicher Sicherheit und Robustheit im Falle einer seitlichen Verschiebung des Patienten auf dem Behandlungstisch. Durch die technischen Limitationen des Hi-ART II[®] ist diese Sicherheitszone beim helikalen Bestrahlungsmodus nicht anwendbar. Bei der helikalen Bestrahlungsmethode konnten vorherige Studien zeigen, dass ein virtueller Bolus diese laterale Verschiebung ausgleichen könnte. Dies geschieht allerdings auf

Kosten von häufiger auftretenden Über- oder Unterdosierungen des eigentlichen Zielvolumens (Feuvret et al. 2006; Moliner et al. 2015). Auf Grund der zusätzlichen Robustheit und Sicherheit, bei ansonsten vergleichbaren Ergebnissen unserer Analysen der beiden Bestrahlungsmodi für Patienten, die über 135 cm groß sind, kann die statische Methode der helikalen Methode vorgezogen werden. Eine Verschiebung des Patienten über die 30 mm Sicherheitsrahmen hinaus kann nicht kompensiert werden.

4.2 Dosimetrische Auswertung der praktischen Durchführbarkeit der Lungenschonung

Das Lungenparenchym zeigt eine ausgeprägte Sensibilität gegenüber Bestrahlung, wodurch Erkrankungen wie eine intestinale Pneumonitis, eine strahleninduzierte Pneumonitis oder auch jegliche Art der Pneumonie begünstigt werden (Carruthers und Wallington 2004; Marks et al. 2010; Shinde et al. 2019). Da die Lungen bei einer TBI in ihrer Gesamtheit erfasst werden ist es erstrebenswert diese maximal zu schonen, um mögliche Folgen zu vermeiden. Hierbei kann die HT einen maßgeblichen Beitrag leisten, indem die Lungendosis in der Bestrahlungsplanung deutlich reduziert wird. Dies konnte bereits in Simulationen in vorherigen Studien gezeigt werden. Wilhelm-Buchstab et al. 2020 zeigten anhand einer Simulation einer Bestrahlung mit HT, dass diese die Lungendosis deutlich unter die verschriebene Dosis gebracht reduzieren kann und hierbei die Bestrahlung der Rippen weiterhin in einem annehmbaren Rahmen bleibt. Hui et al. 2005 gelang es, unter Nutzung eines Phantoms die Lungenschonung am Phantom-Model durchzuführen.

Zur weiterführenden Forschung wurden retrospektiv Bestrahlungsdaten von Patienten ausgewertet, um die praktische Anwendung von Dosisreduktion der Lungen bei gleichzeitig weiterhin optimaler Bestrahlung der Rippen am Patienten zu untersuchen.

Hierzu wurden dieselben Dosisparameter, wie zuvor herangezogen.

Die minimale Dosis die 95 % des Zielvolumens erhalten haben (D_{95}) belief sich in der 4 Gy Gruppe auf 60,97 % der verschriebenen Dosis. Dies stellte die geringste Reduktion der Lungendosis im Intergruppenvergleich dar. Dieser Effekt kann möglicherweise durch die geringere Akkumulation der Einzeldosisausparung bei lediglich zwei Bestrahlungseinheiten erklärt werden. Ein weiterer Erklärungsansatz stellt die verbesserte Bestrahlungsplanung dar.

Für die Patienten der 8 bzw. 12 Gy Gruppen reduzierte sich die Bestrahlung der Lungen im Schnitt auf 54,77 % (4,38 Gy) bzw. 37,44 % (4,49 Gy). Shinde et al. 2019 postulierten, dass eine Dosisreduktion der Bestrahlung der Lungen auf < 8 Gy die Wahrscheinlichkeit für pulmonale Infekte oder strahleninduzierte Pneumonitis deutlich absenke. Diese Obergrenze konnte für alle drei analysierten Dosisgruppen erreicht werden und zeigt somit, dass die toxischen Effekte bedeutsam reduziert werden konnten. Zusätzlich belief sich D_{05} und damit die maximale Dosis die 5 % des Zielvolumens erhalten haben auf 101,63% in der 4 Gy Gruppe, 100,15% in der 8 Gy Gruppe und 96,77 % in der 12 Gy Gruppe. Dies weist auf einen steilen Dosisgradienten innerhalb des Lungengewebes hin. Bei Betrachtung von Abb. 6 ist zu erkennen, dass der Anstieg der Dosis vom Bereich Lungenschonung zu verschriebener Dosis (im Bereich der Rippen) größtenteils im Bereich des Übergangs von Lungen zu Rippen (Pleura) zu verzeichnen ist. Aus technischer und physikalischer Sicht ist ein genau vertikaler Dosisanstieg von Lungen zu Rippen nicht möglich, sodass eine vollkommene Schonung nie erreicht werden kann und toxische Effekte nie in Gänze verhindert werden können. Dies Effekt, der auf Grund von physikalischen und technischen Limitationen entsteht, ist nicht zu vermeiden und muss daher bei jeder Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden.

Um die Möglichkeiten der Durchführbarkeit von HT weiter zu belegen, sind die Dosisparameter der Rippen in Betracht zu ziehen. Hierbei zeigten die Analysen in der 4 Gy Gruppe und in der 8 Gy Gruppe jeweils ein D_{95} von ca. 90 %. Dieser Wert liegt im Normbereich und ist im Rahmen einer guten Bestrahlungsqualität akzeptierbar. D_{50} und D_{05} verblieben in beiden Gruppen auf einem Level mit der verschriebenen Dosis. Im Gegensatz zum Dosisvolumenhistogramm der Lungen ist hier kein steiler Dosisanstieg zu verzeichnen. Gegenteilig zeigt sich ein sehr flacher Dosisverlauf, der darauf hinweist, dass lediglich ein geringer Prozentteil der Rippen eine Dosis unterhalb der verschriebenen Dosis erhalten hat.

Bei der Analyse der 12 Gy Gruppe fällt ein D_{95} von lediglich 78,65 % auf. Dies wirft die Frage nach einer erhöhten Relapserate innerhalb dieser Gruppe, auf Grund verminderter Rippenbestrahlung auf. Die von uns Durchgeführten ANOVAs zu pulmonalen Nebenwirkungen ergaben keine signifikanten Differenzen zwischen der 12 Gy Gruppe und den anderen Dosisgruppen.

Bei der Analyse der Homogenität der Bestrahlung mittels des HI berechnen sich Werte von 1,17 in der 4 Gy Gruppe, 1,20 in der 8 Gy Gruppe und 1,37 in der 12 Gy Gruppe. Diese liegen ebenfalls deutlich unter dem maximalen Wert (< 2), der von der RTOG empfohlen wird (Cox et al. 1995). Dies beweist bei einer guten Homogenität der Bestrahlung, selbst bei dem maximalen Einzelwert von 1,76 in der 12 Gy Gruppe.

Ferner ist zu hinterfragen, ob die Reduktion der Lungendosis bei Patienten, die 4 Gy erhalten, zielführend ist. Dies ist damit zu begründen, dass diese Dosis allenfalls geringe toxische Lungeneffekte hervorruft (Schröder et al. 2020). Es beinhaltet außerdem die Überlegungen, ob der geringe toxische Effekt bei einer geringen Dosis, durch die Lungenschonung noch signifikant reduziert werden kann und damit die nicht zu vernachlässigende Zeit zur Planung der Lungenschonung rechtfertigt. Gruen et al. 2013 wiesen allerdings bereits auf einen möglichen positiven Effekt der Lungenschonung im Niedrigdosisbereich bei der Analyse von toxischen Effekten von Bestrahlung auf junge Erwachsene hin.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die theoretische Grundlage der TBI mittels HT vor allogener SZT zur Lungenschonung auch praktisch durchführbar ist. Es zeigte sich eine durchgehend gute Homogenität. Die verschriebene Dosis konnte für die Rippen bei Patienten, die 4 Gy und 8 Gy erhielten bei suffizienter Dosisreduktion der Lungen, erreicht werden. Ferner ist in der untersuchten Kohorte kein Fall einer akuten (< 6 Monate) strahlenbedingten Lungenerkrankung aufgetreten. Dies ist, im Vergleich mit der Literatur, ein Hinweis auf einen Benefit der Dosisreduktion der Lungen. Oertel et al. 2021 beschrieben, dass 24,8 % des von ihnen untersuchten Patientenkollektivs nach TBI-Nebenwirkungen mit dem Fokus auf der Lunge zeigen.

Weitere Forschung kann angeschlossen werden, um die vorgestellte Methode in weiterführende Bestrahlungsmodi zu implementieren. Insbesondere bei der 4D Bestrahlungsplanung die zur Zeit Gegenstand aktueller Forschung ist, bei der die Atemexkursion des Patienten zur erweiterten Bestrahlungsoptimierung berücksichtigt werden kann (Van Der Heyden et al. 2017).

4.3 Dosimetrische Analyse der Bestrahlungsqualität von Leber, Nieren und Milz

Die dosimetrischen Daten der Leber ergaben, dass die HT das gesamte Organ/Zielvolumen mit einer der Normen der RTOG entsprechenden Qualität abdeckt. Hierbei ist nur eine geringe SD der Werte untereinander abgrenzbar. Der HI von 1,1 als Einzelwert zeigte die höchste Approximation zum Empfohlenen Wert von 1 (Cox et al. 1995). Es ist allerdings nicht außer Acht zu lassen, dass die Leber ein verhältnismäßig strahlenresistentes Organ ist, das hohe Dosen erhalten kann, bevor es nachhaltig Schaden nimmt (Benson et al. 2016; Takamatsu et al. 2018). Diese im Verhältnis zum Potential der Leber geringe Bestrahlung führt zu einer starken Wichtung des GvHD, insbesondere mit Fokus in der Leber nach allogener SZT. Eine optimale Bestrahlung auf alle Organe speziell angepasst ist dementsprechend anzustreben, um mögliche GvHD oder andere Nebenwirkungen zu vermeiden (Strasser et al. 1999; Xhaard et al. 2012). Neun der 46 Patienten bei denen die Leber als Risikoorgan analysiert wurden, litten an einem GvHD mit Leberfokus in unterschiedlicher Ausprägung (Grad I – IV). Ein statistischer Zusammenhang zwischen den Bestrahlungsparametern (D_{02} , D_{05} , D_{50} , D_{mean} , D_{95} , D_{98} und HI bzw. verschriebene Dosis) der Leber und der GvHD-Ausprägung (keine Komplikation bis Grad IV GvHD) konnte nicht ermittelt werden. Weitere Studien werden an dieser Stelle benötigt, um zu evaluieren, ob ein Dosisbolus mit der Leber als ZV eine Reduktion der GvHD-Fälle begünstigen könnte, ohne die toxischen Effekte der Bestrahlung auf die Leber signifikant zu erhöhen.

Ein weiteres Risikoorgan, welches dosimetrisch analysiert wurde, sind die Nieren. Die Dosisparameter die Nieren betreffend unterstützen die These der praktischen Durchführbarkeit der Schonung der Nieren ab 4 Gy mittels HT. Im Detail zeigte sich eine Dosisreduktion um ca. ein Drittel für D_{95} (68,64 % - 69,32 %), was einer quantitativen Dosisreduktion von 3,5 Gy der 12 Gy Gruppe entspricht. Die durchschnittlichen HI der Nieren zeigen in allen Gruppen einen erhöhten Wert von 1,54 für beide Nieren. Dies ist teils auf die Dosisreduktion zurückzuführen, aber weiterhin deutlich unter dem RTOG-Grenzwert bis zu dem eine Bestrahlung als homogen gilt.

Die Evaluation des Einflusses der Bestrahlung auf die Funktionalität der Nieren können die GFR und das Kreatinin hinzugezogen werden. In Abb. 10 ist zu erkennen, dass es nach 40 Tagen einen Abfall der GRF bzw. einen Anstieg des Kreatinins gibt. Dies kann

möglicherweise auf eine Bestrahlungsfolge hinweisen. Eine Definition der Bestrahlung als singuläre Ursache dieses Performanceabfalls der Nieren ist allerdings nicht zu beweisen. Weitere Faktoren, wie die zugrunde liegende Krankheit, Chemotherapie und andere Medikamente, sowie mögliche vorbestehende Einschränkungen der Nierenfunktion, haben ebenfalls einen bedeutsamen Einfluss auf die renale Funktion (Kogon und Hingorani 2010). Damit soll der Anteil der Bestrahlung an diesem Effekt nicht negligiert werden. Es ist denkbar, dass hier eine multifaktorielle Genese des renalen Funktionsrückgangs vorliegt, bei der die Bestrahlung einen der Faktoren darstellt. Umso wichtiger ist es, dass die Schonung der Nieren durch Dosisausparung mittels HT möglichst geringen Schaden durch Bestrahlung erhalten, da die Behandlung mittels allogener SZT bereits ausreichend Herausforderungen für die Nieren darstellt (Kal und van Kempen-Harteveld 2006).

Die renale Funktion der Patienten in der 2 Gy Gruppe zeigen als einzige einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber den anderen Gruppen. Bei genauerer Betrachtung ist dies zurückzuführen auf drei Patienten innerhalb dieser Gruppe, bei denen eine vorbestehende Einschränkung der Nierenfunktion bestand. Die geringe Größe des Patientenkollektivs hat den Effekt dieser Patienten nicht kompensieren können. Wodurch diese außerordentlich deutlich in die Statistik eingegangen sind.

Das letzte analysierte Risikoorgan stellt die Milz dar, die auf Grund ihrer besonderen Einbindung in das hämatopoetische und lymphatische System einen wichtigen Faktor darstellt, wenn eine allogene SZT erfolgen soll. Verschiedene Laborparameter können bei Veränderung hinweisend auf eine Dysfunktion der Milz auf Grund von Bestrahlung sein, so zum Beispiel die neutrophilen Granulozyten oder Lymphozyten (Alexandru et al. 2021). In dieser Studie postulieren die Autoren, dass exzessiv erhöhte Bestrahlungsdosen auf die Milz eine Lymphopenie bedingen kann. Zudem ist durch diesen Effekt eine erhöhte Infektanfälligkeit zu erwarten, welche bei bereits geschwächten Immunsystem bei Erkrankungen wie ALL oder AML zu einer erhöhten Rate an Infekten während der kritischen Phase der Therapie führen kann (Arunagiri et al. 2021). Eine geringe Dosisreduktion konnte für D_{50} und D_{05} gezeigt werden. Damit liegt die Dosis, welche die Milz erhalten hat, unter dem postulierten Limit von 12 Gray, wodurch das Risiko einer Hyposplenie vermindert werden kann (Trip et al. 2015). Dieses Ergebnis und die Ergebnisse von Alexandru et al. 2021, dass eine Dosisreduktion um jeweils 1 Gray die

Lymphozytenzahl um 1 % absinken lässt, weisen darauf hin, dass eine Schonung der Milz, vor allem zum Vermeiden von Infekten nach Bestrahlung und während der SZT, eine wichtige Rolle einnimmt.

Zur Ergänzung dieser zeigen unsere Daten, dass HT, mit der Möglichkeit zur homogenen Dosierung und guten Bestrahlungsqualität, ein adäquates Mittel zur Durchführung dieser Milzschonung darstellt.

Die durchschnittlichen D_{95} beliefen sich auf $94,29 \% \pm 8,71 \%$. Statistisch signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Dosisgruppen konnten via ANOVA nicht nachgewiesen werden. Die verschriebene Dosis und damit die Anzahl der Bestrahlungen hatten in Betrachtung unserer Daten keinen Einfluss auf die exzellente Qualität der Bestrahlung.

Die Schonung der Milz als Risikoorgan ist mittels HT optimal umsetzbar und ein essenzieller Teil, der zum Erfolg der allogenen SZT beiträgt und das Potential hat Nebeneffekte, wie Infekte, deutlich zu reduzieren.

4.4 Laborparameter und deren Verlauf im Folgezeitraum

Die hämatopoetische SZT birgt viele Herausforderungen, die bewältigt werden müssen, um Patienten optimal versorgen zu können und eine möglichst hohe Überlebensrate zu erhalten. Dieser Herausforderungen waren, und sind, Gegenstand der aktuellen Forschung. In dieser Studie wurde der 50 Tage Folgezeitraum nach Bestrahlung für Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten und Hämoglobin untersucht.

Das Hämoglobin verzeichnet keine signifikanten Schwankungen in Folgezeitraum.

Bei den Thrombozyten, den Neutrophilen und den Leukozyten konnte ein initialer Abfall der durchschnittlichen Werte direkt nach der letzten Bestrahlung festgestellt werden. Das Maximum dieses Abfalls ist erst nach 6 Tagen für die Leukozyten, neutrophile Granulozyten und Thrombozyten erreicht. Dies unterstützt die Ergebnisse von Dejonckheere et al. 2022, die postulieren, dass ein erfolgreiches Engraftment wahrscheinlicher ist, wenn mindestens drei Tage zwischen letzter Bestrahlungsfraction und Transplantation liegen. Grundlage hierfür ist, dass, solange die körpereigene Immunabwehr noch vorhanden und normal ausgeprägt ist, das Transplantat nur erschwert erfolgreich angenommen werden kann.

Nach 17 Tagen steigen die Werte für die Leukozyten wieder, bei den Thrombozyten und Neutrophilen erst nach 29 Tagen. Hier ist die Poesdauer und die Akzeptanz des Spendergrafts der einzelnen Zelltypen, bzw. der Stammzellreihe als Ursache zu diskutieren. Neutrophile Granulozyten brauchen ca. vier Wochen bis zum Erreichen eines normalen Levels nach Engraftment (Hartmann 1997). Dieser Anstieg lässt die Werte nicht auf das Niveau vor der Bestrahlung wieder steigen. Dies steht in Einklang mit der Literatur, dass zum Beispiel ein intaktes Immunsystem nach allogener Stammzelltransplantation erst nach mehreren Monaten wieder aufgebaut sein kann (Mackall et al. 2009). Da sich jedoch kein Plateau ausbildet, kann dieser Effekt durch die Begrenzung des Beobachtungszeitraums auftreten. Es sollte folglich weitere Forschung angeschlossen werden, um einen längeren Verlauf der Laborparameter zu untersuchen.

Durchgeführte Varianzanalysen via ANOVAs konnten keinen signifikanten statistischen Unterschied zwischen den einzelnen Dosisgruppen eruieren.

Zudem zeigen die analysierten Parameter, dass eine suboptimale Bestrahlungsplanung (zum Beispiel ohne Schonung von Risikoorganen oder starke Inhomogenität) oder schlechte zeitliche Koordination (Zeitraum zwischen Bestrahlung und Engraftment) das Ergebnis der Therapie von Leukämiebehandlungen mittels allogener SZT stark negativ beeinflussen können.

Die Aussagekraft der einzelnen Verläufe und auch der Dosisparameter ist durch die teilweise geringe Patientenzahl (kleinste Gruppe entspricht lediglich 9 Patienten) trotz Signifikanzprüfungen teils eingeschränkt.

5. Zusammenfassung

Insgesamt wurden Bestrahlungsdaten und Laborparameter von 74 Patienten bezüglich der Bestrahlungsqualität und Homogenität retrospektiv analysiert und ausgewertet.

In dieser Studie wurde die Durchführbarkeit und Qualität des helikalen und statischen Bestrahlungsansatzes zur Planung und Durchführung der Bestrahlung des Übergangsbereichs bei insgesamt 19 Patienten verglichen. Basierend auf den Ergebnissen dieser retrospektiven Analyse erfüllen sowohl die helikale als auch die statische Behandlungsplanung die Richtlinien der International Commission on Radiation Units and Measurements und Radiation Therapy Oncology Group ohne signifikanten Unterschied der analysierten Bestrahlungsqualitätsmerkmale. Die statische Bestrahlungsplanung ist dem gängig durchgeführten helikalen Bestrahlungsmodus in Bestrahlungsqualität und Homogenität somit nicht unterlegen. Darüber hinaus legen Simulationen und die physikalischen Gesetze (Abstandsquadratgesetz) nahe, dass zusätzliche Sicherheit/Robustheit durch die Verwendung des statischen Ansatzes zur Behandlungsplanung gewährleistet werden kann, was die Herausforderungen der Verwendung eines virtuellen Bolus, der bei dem helikalen Ansatz von Nöten ist, um eine vergleichbare Robustheit gegen bis zu 30 mm laterale Bewegung zu generieren, umgeht und die Vier-Feld-Box zu einer praktikablen Alternative für die Ganzkörperbestrahlungsplanung und Durchführung macht.

Diese dosimetrische Analyse belegt die Durchführbarkeit der Schonung der Lungen bei weiterhin guter Dosisabdeckung der Rippen mittels helikaler Tomotherapie am Patienten. Die dosimetrischen Auswertungen der helikalen Tomotherapie zeigen mit statistischer Signifikanz, dass die Dosisreduktion der Lungen, die Qualität der Dosisabdeckung der Rippen nicht signifikant beeinträchtigt, da sowohl die Homogenität als auch die optimale Abdeckung mit den etablierten Richtlinienempfehlungen vereinbar sind. Diese Methode kann klinisch angewendet werden und in weitere wissenschaftliche Forschung eingebunden werden, um zum Beispiel 4D Bestrahlungsmodi weiterzuentwickeln, bei denen die Atemexkursion des Patienten mit in die Planung eingebunden wird.

Zudem wurde die dosimetrische Analyse der Bestrahlungsqualität der Risikoorgane Leber, Milz und Nieren durchgeführt und diese wurden in Bezug zu möglichen toxischen

Effekten auf die Organe selbst oder auf relevante Laborparameter gesetzt. Diese Arbeit zeigt, dass helikale Tomotherapie die Fähigkeit besitzt, Risikoorgane zu schonen, durch signifikante Dosisreduktion, während sie eine gute Dosishomogenität sicherstellt und eine qualitativ hochwertige Abdeckung bei allen untersuchten Dosisgruppen, gemäß den Richtlinien bietet. Darüber hinaus gewährleistet die Reduzierung der Dosis dieser Risikoorgane niedrige Werte für toxische und unerwünschte Effekte, zum Beispiel ohne signifikanten Verlust der Nierenfunktion. Die gewünschte signifikante Reduktion der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten bleibt, trotz Schonung der Risikoorgane erhalten und Risiken wie Graft versus Host Disease, Anämie (Hämoglobin konstant) sind nicht signifikant häufiger oder seltener aufgetreten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Dosisgruppen konnte nicht gefunden werden. Daher sollte die Hypothese als bestätigt und die Ganzkörperbestrahlung mit helikaler Tomotherapie als gut etablierte und praktikable Behandlungsoption für Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation benötigen, betrachtet werden. Wenn sie korrekt angewendet wird, kann sie das Engraftment des Knochenmarkstransplantats verbessern und die Graft versus Host Disease-Rate reduzieren. Die Analyse der Laborparameter zeigt deren Stellenwert bei der Auswahl des optimalen Zeitpunktes zur Transplantation und trägt dazu bei, die Behandlung dahingehend anzupassen, das Gesamtergebnis zu verbessern. Die Möglichkeiten, aber auch die Herausforderungen der helikalen Tomotherapie sind noch weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung und stehen im konstanten Vergleich mit anderen Methoden, wie zum Beispiel der alleinigen Bestrahlung des Knochenmarks (total marrow irradiation), um die bestmögliche Therapie für den jeweiligen Patienten garantieren zu können.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übergangsvolumen mit Markierung der einzelnen ZV ₁₋₁₀ . Nummerierung proximal mit ZV ₁ beginnend (hellbraun) nach distal ZV ₁₀ (türkis)	21
Abbildung 2: Simulation eines statischen Bestrahlungsplans des Übergangs. Hellblau: Bestrahlungsfelder; Gelb: Bereich der durch Overbeaming mit geringerer Dosis bestrahlt wird; Rot: Planungszielvolumen	22
Abbildung 3: Simulation eines helikalen Bestrahlungsplans. Pfeil: Gantryrotation; Dosisgradient von blau (geringe Dosis) bis rot (hohe Dosis)	23
Abbildung. 4: Dosisprofil durch das gesamte ZV auf Höhe der Lungen	24
Abbildung 5a: Dosisvolumenhistogramm der linken Lunge (hellblau) und der rechten Lunge (dunkelblau), der Rippen (gelb) und des gesamten ZV (rot) eines Bestrahlungsplans ohne Lungendosisreduktion.	25
Abbildung 5b: Dosisvolumenhistogramm der linken Lunge (hellblau) und der rechten Lunge (dunkelblau), der Rippen (gelb) und des gesamten ZV (rot) eines Bestrahlungsplans mit Lungendosisreduktion.	25
Abbildung 6: Graphische Darstellung der Analyse der Dosisparameter von Lungen (rot) und Rippen (blau)	37
Abbildung 7: Graphische Darstellung der Analyse der Dosisparameter der Leber	38
Abbildung 8: Graphische Darstellung der Analyse der Dosisparameter der rechten Niere (rot) und der linken Niere (blau)	39
Abbildung 9: Graphische Darstellung der Analyse der Dosisparameter der Milz	40
Abbildung 10: Kreatinin (links) und GFR (rechts), Vergleich der Dosisgruppen über den Folgezeitraum von 50 Tagen. Transparente Bereiche repräsentieren 1 SD über und unter dem Mittelwert.	42

Abbildung 11: Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten und Hämoglobin Werte über den Folgezeitraum von 50 Tagen. Gruppiert durch Farben in die Dosisgruppen. Transparente Bereiche repräsentieren 1 SD über und unter dem Mittelwert.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika aller Patienten, die in unserem Institut TBI erhalten haben.	17
Tabelle 2: Dosisparameter des ZV_{ges} im Vergleich statisch vs. helikal	30
Tabelle 3: HI der einzelnen ZV_{1-10} im Vergleich statisch vs. helikal	31
Tabelle 4: D_{95} der einzelnen ZV_{1-10} im Vergleich statisch vs. helikal	32
Tabelle 5: D_{98} der einzelnen ZV_{1-10} im Vergleich statisch vs. helikal	33
Tabelle 6: D_{50} der einzelnen ZV_{1-10} im Vergleich statisch vs. helikal	34
Tabelle 7: zweiseitige t-Tests aller Dosisparameter statisch vs. helikal	35
Tabelle 8: D_{05} , D_{50} und D_{95} der Lungen im Vergleich der Dosisgruppen	35
Tabelle 9: D_{05} , D_{50} und D_{95} der Rippen im Vergleich der Dosisgruppen	36
Tabelle 10: D_{05} , D_{50} und D_{95} Risikoorgane Nieren, Milz und Leber	38
Tabelle 11: Durchschnittliche HI der Risikoorgane	41

8. Literaturverzeichnis

Alexandru M, Rodica A, Dragos-Eugen G, Mihai-Teodor G. Assessing the Spleen as an Organ at Risk in Radiation Therapy and Its Relationship With Radiation-Induced Lymphopenia: A Retrospective Study and Literature Review. *Adv. Radiat. Oncol.* 2021; 6: 100761

American cancer society. *Cancer medicine: an approved publication of the American cancer society.* 6th ed. Hamilton: BC Decker, 2003:

Arunagiri N, Kelly SM, Dunlea C, Dixon O, Cantwell J, Bhudia P, Boterberg T, Janssens GO, Gains JE, Chang Y-C, Gaze MN. The spleen as an organ at risk in paediatric radiotherapy: A SIOP-Europe Radiation Oncology Working Group report. *Eur. J. Cancer.* 2021; 143: 1–10

Balter S, Hopewell JW, Miller DL, Wagner LK, Zelefsky MJ. Fluoroscopically Guided Interventional Procedures: A Review of Radiation Effects on Patients' Skin and Hair. *Radiology.* 2010; 254: 326–341

Benson R, Madan R, Kilambi R, Chander S. Radiation induced liver disease: A clinical update. *J. Egypt. Natl. Cancer Inst.* 2016; 28: 7–11

Bieri S, Helg C, Chapuis B, Miralbell R. Total body irradiation before allogeneic bone marrow transplantation: is more dose better? *Int. J. Radiat. Oncol.* 2001; 49: 1071–1077

Cahu X, Labopin M, Giebel S, Aljurf M, Kyrz-Krzemien S, Socié G, et al. Impact of conditioning with TBI in adult patients with T-cell ALL who receive a myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a report from the acute leukemia working party of EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51: 351–357

Carruthers SA, Wallington MM. Total body irradiation and pneumonitis risk: a review of outcomes. *Br. J. Cancer.* 2004; 90: 2080–2084

Cerrano M, Chevret S, Raffoux E, Rabian F, Sébert M, Valade S, Itzykson R, Lemiale V, Adès L, Boissel N, Dombret H, Azoulay E, Lengliné E. Benefits of dexamethasone on early outcomes in patients with acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis: a propensity score matched analysis. *Ann. Hematol.* 2023; 102: 761–768

Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED. Long-term follow-up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. *Blood.* 1998; 92: 1455–1456

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol.* 1995; 31: 1341–1346

De Felice F, Grapulin L, Musio D, Pomponi J, Di Felice C, Iori AP, Bertaina A, Tombolini V. Treatment Complications and Long-term Outcomes of Total Body Irradiation in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single Institute Experience. *Anticancer Res.* 2016; 36: 4859–4864

Dejonckheere CS, Böhner AMC, Schmitz E, Holderried TAW, Schmeel LC, Brossart P, Giordano FA, Köksal MA. Peripheral blood kinetics following total body irradiation and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Timing matters. *Cancer Med.* 2022; : cam4.545

Dizdaroglu M. Measurement of Radiation-induced Damage to DNA at the Molecular Level. *Int. J. Radiat. Biol.* 1992; 61: 175–183

Emadi A, Zokaee H, Sausville EA. Asparaginase in the treatment of non-ALL hematologic malignancies. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2014; 73: 875–883

Feuvret L, Noël G, Mazon J-J, Bey P. Conformity index: A review. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2006; 64: 333–342

Gökbuget N, editor. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL. 1st ed. Bremen: UNI-MED-Verl, 2011:

Gruen A, Ebell W, Wlodarczyk W, Neumann O, Kuehl JS, Stromberger C, Budach V, Marnitz S. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiat. Oncol.* 2013; 8: 92

Hartmann O. Peripheral Blood Stem Cell and Bone Marrow Transplantation for Solid Tumors and Lymphomas: Hematologic Recovery and Costs: A Randomized, Controlled Trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 600

Hernández Borrero LJ, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Rev. Cancer.* 2021; 1876: 188556

Herrmann H, Sadovnik I, Eisenwort G, Rüllicke T, Blatt K, Herndlhofer S, Willmann M, Stefanzi G, Baumgartner S, Greiner G, Schulenburg A, Mueller N, Rabitsch W, Bilban M, Hoermann G, Streubel B, Vallera DA, Sperr WR, Valent P. Delineation of target expression profiles in CD34+/CD38- and CD34+/CD38+ stem and progenitor cells in AML and CML. *Blood Adv.* 2020; 4: 5118–5132

Hodapp N. Der ICRU-Report 83: Verordnung, Dokumentation und Kommunikation der fluenzmodulierten Photonenstrahlentherapie (IMRT). *Strahlenther. Onkol.* 2012; 188: 97–100

Hui SK, Kapatoes J, Fowler J, Henderson D, Olivera G, Manon RR, Gerbi B, Mackie TR, Welsh JS. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation): TBI and TMI using helical tomotherapy. *Med. Phys.* 2005; 32: 3214–3224

Hussein KK, Dahlberg S, Head D, Waddell CC, Dabich L, Weick JK, Morrison F, Saiki JH, Metz E, Rivkin SE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. *Blood.* 1989; 73: 57–63

Inaba H, Pui C-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1096–1106

Kal HB, van Kempen-Harteveld ML. Renal dysfunction after total body irradiation: Dose–effect relationship. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2006; 65: 1228–1232

Kastan MB, Zhan Q, El-Deiry WS, Carrier F, Jacks T, Walsh WV, Plunkett BS, Vogelstein B, Fornace AJ. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell*. 1992; 71: 587–597

Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick K, Bisht S. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *J. Med. Phys.* 2012; 37: 207

Khimani F, Dutta M, Faramand R, Nishihori T, Perez AP, Dean E, et al. Impact of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning Regimens in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant. Cell. Ther.* 2021; 27: 620.e1-620.e9

Kogon A, Hingorani S. Acute Kidney Injury in Hematopoietic Cell Transplantation. *Semin. Nephrol.* 2010; 30: 615–626

Köksal M, Baumert J, Jazmati D, Schoroth F, Garbe S, Koch D, Scafa D, Sarria GR, Leitzen C, Massoth G, Delis A, Heine A, Holderried T, Brossart P, Müdder T, Schmeel LC. Whole body irradiation with intensity-modulated helical tomotherapy prior to haematopoietic stem cell transplantation: analysis of organs at risk by dose and its effect on blood kinetics. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2023; 149: 7007–7015

Köksal M, Baumert J, Schoroth F, Müdder T, Scafa D, Koch D, Leitzen C, Sarria GR, Schmeel LC, Giordano FA. Helical versus static approaches to delivering tomotherapy to the junctional target for patients taller than 135 cm undergoing total body irradiation. *Eur. J. Med. Res.* 2022a; 27: 265

Köksal M, Baumert J, Schoroth F, Scafa D, Koch D, Leitzen C, Sarria GR, Giordano FA, Chatzikonstantinou G, Schmeel LC. Lung sparing and ribcage coverage in total body irradiation delivered by helical tomotherapy. *Eur. J. Med. Res.* 2022b; 27: 287

Lammering G, Hewit TH, Hawkins WT, Contessa JN, Reardon DB, Lin P-S, Valerie K, Dent P, Mikkelsen RB, Schmidt-Ullrich RK. Epidermal Growth Factor Receptor as a Genetic Therapy Target for Carcinoma Cell Radiosensitization. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 921–929

Little JB. Cellular effects of ionizing radiation. *N. Engl. J. Med.* 1968; 278: 369-376

Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44: 457–462

Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2010; 76: S10–S19

Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia. *Cochrane Haematological Malignancies Group, ed. Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet]. 2015 [cited 2023 Oct 30]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008562.pub3>

Moliner G, Izar F, Ferrand R, Bardies M, Ken S, Simon L. Virtual bolus for total body irradiation treated with helical tomotherapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2015; 16: 164–176

Oertel M, Kittel C, Martel J, Mikesch J-H, Glashoerster M, Stelljes M, Eich HT. Pulmonary Toxicity after Total Body Irradiation—An Underrated Complication? Estimation of Risk via Normal Tissue Complication Probability Calculations and Correlation with Clinical Data. *Cancers.* 2021; 13: 2946

Peters C, Dalle J-H, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39: 295–307

Quast U. Whole body radiotherapy: A TBI-guideline. *J. Med. Phys.* 2006; 31: 5–12

Sabloff M, Tisseverasinghe S, Babadagli ME, Samant R. Total Body Irradiation for Hematopoietic Stem Cell Transplantation: What Can We Agree on? *Curr. Oncol.* 2021; 28: 903–917

Schlenk RF, Döhner H. Genomic applications in the clinic: use in treatment paradigm of acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2013; 2013: 324–330

Schnerch D, Yalcintepe J, Schmidts A, Becker H, Follo M, Engelhardt M, Wäsch R. Cell cycle control in acute myeloid leukemia. *Am. J. Cancer Res*. 2012; 2: 508–528

Schröder C, Buchali A, Windisch P, Vu E, Basler L, Zwahlen DR, Förster R. Impact of Low-Dose Irradiation of the Lung and Heart on Toxicity and Pulmonary Function Parameters after Thoracic Radiotherapy. *Cancers*. 2020; 13: 22

Schuler M, Green DR. Mechanisms of p53-dependent apoptosis. *Biochem. Soc. Trans*. 2001; 29: 684–688

Shinde A, Yang D, Frankel P, Liu A, Han C, Del Vecchio B, Schultheiss T, Cheng J, Li R, Kim D, Radany EH, Hui S, Somlo G, Rosenthal J, Stein A, Forman S, Wong JYC. Radiation-Related Toxicities Using Organ Sparing Total Marrow Irradiation Transplant Conditioning Regimens. *Int. J. Radiat. Oncol*. 2019; 105: 1025–1033

Southam CM, Craver LF, Dargeon HW, Burchenal JH. A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer*. 1951; 4: 39–59

Sresty NVNM, Gudipudi D, Krishnam Raju A, Anil Kumar T, Lakshmi VRP, Srikanth G, Narasimha M. Total body irradiation of bone marrow transplant using helical TomoTherapy with a focus on the quality of dose contribution at junction target volumes. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft AI*. 2021; 197: 722–729

Stein A, Forman SJ. Allogeneic transplantation for ALL in adults. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 439–446

Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, Spurgeon CL, Storer B, Schoch HG, Murakami CS, McDonald GB. Cirrhosis of the Liver in Long-Term Marrow Transplant Survivors. *Blood*. 1999; 93: 3259–3266

Takamatsu S, Kozaka K, Kobayashi S, Yoneda N, Yoshida K, Inoue D, Kitao A, Ogi T, Minami T, Kouda W, Kumano T, Fuwa N, Matsui O, Gabata T. Pathology and images of radiation-induced hepatitis: a review article. *Jpn. J. Radiol.* 2018; 36: 241–256

Trip AK, Sikorska K, Van Sandick JW, Heeg M, Cats A, Boot H, Jansen EPM, Verheij M. Radiation-induced dose-dependent changes of the spleen following postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother. Oncol.* 2015; 116: 239–244

Van Der Heyden B, Van Hoof SJ, Schyns LEJR, Verhaegen F. The influence of respiratory motion on dose delivery in a mouse lung tumour irradiation using the 4D MOBY phantom. *Br. J. Radiol.* 2017; 90: 20160419

Wilhelm-Buchstab T, Leitzen C, Schmeel LC, Simon B, Koch D, Schmeel FC, Schoroth F, Garbe S, Röhner F, Wolf D, Schüller H, Schild HH, Müdder T. Total body irradiation: Significant dose sparing of lung tissue achievable by helical tomotherapy. *Z. Für Med. Phys.* 2020; 30: 17–23

Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS, Yahalom J, Specht L. Total Body Irradiation: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018; 101: 521–529

Xhaard A, Nahon P, Robin M, Baudry C, Ades L, Peffault de Latour R, Socié G. Hepatic GVHD leading to cirrhosis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 1484–1485

9. Danksagung

Mein Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. med. Eleni Gkika für die Bereitstellung der Daten und der Räumlichkeiten zur optimalen Durchführung dieser Doktorarbeit.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Köksal. Er war für mich zu jedem Zeitpunkt als Ansprechpartner für Fragen, Ideen oder Anregungen, erreichbar und hat maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen. Zudem danke ich für das Überlassen dieses Dissertationsthemas und der Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Arbeitsmittel zum Erstellen der Doktorarbeit.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dipl.-Ing. F. Schoroth der mich in allen Fragen rund um die medizinische Physik, auch über das Studienthema hinaus, tatkräftig unterstützt hat.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Familie und vor allen Dingen meiner Frau – ihr alle habt mich während meines gesamten Studiums immer wieder motiviert und unterstützt. Vielen Dank euch allen!